

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daxas 250 Mikrogramm Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 250 Mikrogramm Roflumilast.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 49,7 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis cremefarbene, runde Tablette, mit 5 mm Durchmesser, geprägt mit „D“ auf der einen Seite und „250“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Daxas ist indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, FEV<sub>1</sub> nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

##### *Anfangsdosis*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal täglich eine 250-Mikrogramm-Tablette Roflumilast für 28 Tage.

Diese Anfangsdosis soll Nebenwirkungen und Therapieabbrüche durch den Patienten bei Therapiebeginn reduzieren, sie ist jedoch eine subtherapeutische Dosis. Daher sollte die 250-Mikrogramm-Dosis ausschließlich als Anfangsdosis angewendet werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

##### *Erhaltungsdosis*

Nach 28-tägiger Behandlung mit der 250-Mikrogramm-Anfangsdosis, müssen die Patienten auftitriert werden auf einmal täglich eine 500-Mikrogramm-Tablette Roflumilast.

Roflumilast 500 Mikrogramm muss unter Umständen über einen Zeitraum von mehreren Wochen eingenommen werden, bis die vollständige Wirkung eintritt (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Roflumilast 500 Mikrogramm wurde in klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu einem Jahr untersucht und ist für die Dauertherapie vorgesehen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Die klinischen Daten zur Anwendung von Roflumilast bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen gemäß Klassifizierung nach Child-Pugh A sind nicht ausreichend, um Aussagen über eine Dosisanpassung zu treffen (siehe Abschnitt 5.2). Daxas sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen gemäß Klassifizierung nach Child-Pugh B oder C dürfen Daxas nicht einnehmen (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Daxas bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren).

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tablette sollte jeweils zur gleichen Tageszeit mit Wasser eingenommen werden, die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörungen (gemäß Klassifizierung nach Child-Pugh B oder C).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Alle Patienten sollten über die Risiken der Behandlung und die Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren Anwendung von Daxas unterrichtet werden, bevor sie die Behandlung beginnen.

### Notfallarzneimittel

Daxas ist nicht als Notfallarzneimittel zur Therapie des akuten Bronchospasmus indiziert.

### Gewichtsverlust

In den klinischen 1-Jahresstudien M2-124 und M2-125 trat bei den mit Roflumilast behandelten Patienten häufiger ein Gewichtsverlust auf als bei den mit Placebo behandelten Patienten. Nach Beendigung der Therapie mit Roflumilast hatten die meisten dieser Patienten ihr ursprüngliches Gewicht nach 3 Monaten wiedererlangt.

Bei untergewichtigen Patienten sollte das Körpergewicht bei jedem Arztbesuch kontrolliert werden. Die Patienten sollten angehalten werden, ihr Gewicht in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Im Fall eines unerklärlichen und klinisch bedeutsamen Gewichtsverlustes sollte die Therapie mit Roflumilast beendet und die Entwicklung des Körpergewichtes weiter beobachtet werden.

### Spezielle klinische Gegebenheiten

Aufgrund nicht ausreichender entsprechender Erfahrungen sollte die Therapie mit Roflumilast bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen nicht begonnen bzw. eine bestehende Behandlung beendet werden: schwere immunologische Erkrankungen (z. B. HIV-Infektion, multiple Sklerose, Lupus erythematodes, progressive multifokale Leukoenzephalopathie), schwere akute Infektionskrankheiten sowie Krebserkrankungen (ausgenommen Basalzellkarzinomen); dies gilt auch für Patienten, die mit Immunsuppressiva (d. h. Methotrexat, Azathioprin, Infliximab, Etanercept oder oralen Kortikosteroiden zur Langzeitanwendung, ausgenommen systemische Kortikosteroide zur kurzzeitigen Anwendung) behandelt werden. Die Erfahrungen bei Patienten mit latenten Infektionen wie Tuberkulose, viraler Hepatitis, viraler Herpesinfektion und Herpes zoster sind begrenzt. Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Grad 3 und 4) wurden nicht untersucht, deshalb wird bei diesen Patienten eine Therapie mit Daxas nicht empfohlen.

### Psychiatrische Erkrankungen

Eine Behandlung mit Roflumilast ist mit einem erhöhten Risiko von psychiatrischen Störungen, wie Schlafstörungen, Angstzuständen, Nervosität und Depressionen, verbunden. Seltene Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten, einschließlich Suizid, wurden bei Patienten mit oder ohne eindeutige Anzeichen einer Depression in der Anamnese beobachtet, und zwar gewöhnlich innerhalb der ersten Wochen der Therapie (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn oder Fortführung der Behandlung mit Roflumilast sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden, falls Patienten über bestehende oder in der Vergangenheit aufgetretene psychiatrische Symptome berichten. Gleiches gilt, wenn eine begleitende Behandlung mit anderen Arzneimitteln beabsichtigt wird, die psychiatrische Störungen hervorrufen könnten. Roflumilast wird nicht empfohlen bei Patienten, die in der Anamnese suizidale Gedanken oder ein suizidales Verhalten aufgrund von Depressionen zeigten. Patienten und Pflegende sollten angehalten werden, dem Arzt Stimmungs- oder Verhaltensänderungen oder jegliche suizidalen Gedanken des Patienten mitzuteilen. Sollten psychiatrische Symptome neu auftreten oder es zu einer Verschlimmerung der psychiatrischen Symptome kommen oder suizidale Gedanken bzw. ein Suizidversuch erkennbar sein, wird empfohlen, die Therapie mit Roflumilast abzubrechen.

### Andauernde Unverträglichkeit

Nebenwirkungen wie Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Kopfschmerzen treten hauptsächlich während der ersten Wochen der Therapie auf und klingen meistens im Verlauf der weiteren Therapie ab. Bei einer andauernden Unverträglichkeit sollte die Therapie mit Roflumilast überprüft werden. Dies kann bei bestimmten Patientengruppen der Fall sein, die einer höheren Exposition ausgesetzt sind, z. B. Nichtraucherinnen mit schwarzer Hautfarbe (siehe Abschnitt 5.2) oder bei Patienten, die gleichzeitig mit CYP1A2/2C19/3A4-Inhibitoren (wie Fluvoxamin und Cimetidin) oder dem CYP1A2/3A4-Inhibitor Enoxacin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Körpergewicht < 60 kg

Die Behandlung mit Roflumilast kann zu einem erhöhten Risiko von Schlafstörungen (vor allem Schlaflosigkeit) bei Patienten mit einem Ausgangskörpergewicht von < 60 kg führen, da bei diesen Patienten eine höhere Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität vorgefunden wurde (siehe Abschnitt 4.8).

### Theophyllin

Es liegen keine klinischen Daten zu einer begleitenden Theophyllin-Dauertherapie vor, daher wird die begleitende Dauertherapie mit Theophyllin nicht empfohlen.

### Lactosegehalt

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Daxas nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

Der hauptsächliche Schritt der Metabolisierung von Roflumilast ist die N-Oxidation von Roflumilast zu Roflumilast-N-Oxid durch die beiden Enzyme CYP3A4 und CYP1A2. Sowohl Roflumilast als auch Roflumilast-N-Oxid zeigen eine intrinsische Phosphodiesterase-4-(PDE4)-Inhibierungsaktivität. Daher wird nach der Gabe von Roflumilast die Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität als ein kombinierter Effekt von sowohl Roflumilast als auch Roflumilast-N-Oxid angenommen. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit dem CYP1A2/3A4-Inhibitor Enoxacin sowie den CYP1A2/2C19/3A4-Inhibitoren Cimetidin und Fluvoxamin zeigten eine um 25 %, 47 % bzw. 59 % erhöhte Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität. Die untersuchte Dosierung von Fluvoxamin war 50 mg. Eine gleichzeitige Anwendung von Roflumilast mit diesen Wirkstoffen kann zu einer erhöhten Exposition und andauernden Unverträglichkeit führen. In diesem Fall sollte die Behandlung mit Roflumilast überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung des Cytochrom-P450-Enzyminduktors Rifampicin führte zu einer Reduktion der Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität um etwa 60 %. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von starken Cytochrom-P-450-Enzyminduktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin) zu einer reduzierten therapeutischen Wirksamkeit von Roflumilast führen. Daher wird die Behandlung mit Roflumilast bei Patienten, die starke CytochromP450-Enzyminduktoren erhalten, nicht empfohlen.

Klinische Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit den CYP3A4-Inhibitoren Erythromycin und Ketoconazol zeigten eine Erhöhung der Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität um 9 %. Die gleichzeitige Anwendung von Theophyllin führte zu einer um 8 % erhöhten Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität (siehe Abschnitt 4.4). In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit einem oralen Kontrazeptivum (Inhaltsstoffe: Gestoden und Ethinylöstradiol) war die Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität um 17 % erhöht. Bei Patienten, die die oben genannten Wirkstoffe erhalten, ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Mit inhalierbarem Salbutamol, Formoterol und Budesonid sowie mit oralem Montelukast, Digoxin, Warfarin, Sildenafil und Midazolam wurden keine Wechselwirkungen beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung eines Antacidums (Kombination von Aluminium- und Magnesiumhydroxid) führte zu keiner Veränderung der Resorption oder der Pharmakokinetik von Roflumilast oder seinem N-Oxid.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Daxas eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Roflumilast wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, nicht empfohlen.

### Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Roflumilast bei Schwangeren vor.

In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Roflumilast während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

An trächtigen Ratten wurde gezeigt, dass Roflumilast die Plazentaschranke passiert.

## Stillzeit

Vorliegende pharmakokinetische Daten bei Tieren zeigen, dass Roflumilast und/oder seine Metaboliten in die Milch übergehen. Ein Risiko für das mit der Brust gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Roflumilast sollte daher während der Stillzeit nicht angewendet werden.

## Fertilität

In einer Studie zur humanen Spermatogenese zeigte eine Dosis von 500 Mikrogramm Roflumilast keine Effekte auf die Spermien oder die Fortpflanzungshormone während der 3-monatigen Behandlungszeit sowie der sich daran anschließenden 3-monatigen Nachbeobachtungzeit ohne Behandlung.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Daxas hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Diarrhö (5,9 %), Gewichtsverlust (3,4 %), Übelkeit (2,9 %), Bauchschmerzen (1,9 %) und Kopfschmerzen (1,7 %). Diese Nebenwirkungen traten überwiegend in den ersten Wochen der Therapie auf und klangen meist im Verlauf der weiteren Therapie ab.

#### Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen anhand der MedDRA-Häufigkeits-Klassifikation dargestellt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender klinischer Bedeutung angeordnet.

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die mit Roflumilast in klinischen COPD-Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden

<b>Häufigkeit</b> <b>System- organklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Überempfindlichkeit	Angioödeme
<b>Endokrine Erkrankungen</b>			Gynäkomastie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Gewichtsverlust verminderter Appetit		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Schlafstörungen	Angstzustände	Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten Depressionen Nervosität Panikattacke
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen	Zittern Schwindel Benommenheit	Geschmacksstörungen
<b>Herzerkrankungen</b>		Palpitationen	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums</b>			Infektionen des Respirationstraktes (ausgenommen Pneumonien)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhö Übelkeit Bauchschmerzen	Gastritis Erbrechen Gastro-ösophageale Refluxerkrankung Dyspepsie	Hämatochezia (Blut im Stuhl) Verstopfung
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Erhöhte Gamma-GT Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Ausschlag	Urticaria
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</b>		Muskelspasmen Muskelschwäche Myalgie Rückenschmerzen	Blut-Kreatinin- Phosphokinase (CPK) erhöht
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Unwohlsein Asthenie Müdigkeit	

#### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

In klinischen Studien sowie nach Markteinführung wurden seltene Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten inklusive Suizid berichtet. Patienten und Pflegende sollten daher angehalten werden, den Arzt über solche Gedanken zu informieren (siehe Abschnitt 4.4).

## Andere besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Eine höhere Inzidenz von Schlafstörungen (vor allem Schlaflosigkeit) bei Patienten, die  $\geq 75$  Jahre sind, wurde in der Studie RO-2455-404-RD bei Patienten beobachtet, die mit Roflumilast im Vergleich zu Placebo behandelt wurden (3,9 % gegenüber 2,3 %). Die beobachtete Inzidenz war bei Patienten, die jünger als 75 Jahre waren und mit Roflumilast im Vergleich zu Placebo behandelt wurden (3,1 % gegenüber 2,0 %), ebenfalls erhöht.

### *Körpergewicht < 60 kg*

Eine höhere Inzidenz von Schlafstörungen (vor allem Schlaflosigkeit) bei Patienten mit einem Ausgangskörpergewicht von < 60 kg wurde in der Studie RO-2455-404-RD bei Patienten beobachtet, die mit Roflumilast im Vergleich zu Placebo behandelt wurden (6,0 % gegenüber 1,7 %). Die Inzidenz betrug bei Patienten mit einem Ausgangskörpergewicht von  $\geq 60$  kg, die mit Roflumilast im Vergleich zu Placebo behandelt wurden, 2,5 % gegenüber 2,2 %.

## Gleichzeitige Behandlung mit langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)

Verglichen mit Patienten, die gleichzeitig nur mit Roflumilast, einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) behandelt wurden, wurde in der Studie RO-2455-404-RD bei Patienten, die gleichzeitig mit Roflumilast, LAMA, ICS und LABA behandelt wurden, eine höhere Inzidenz von Gewichtsverlust, vermindertem Appetit, Kopfschmerzen und Depression beobachtet. Der Unterschied in der Inzidenz zwischen Roflumilast und Placebo war quantitativ größer bei einer gleichzeitigen Behandlung mit LAMA für Gewichtsverlust (7,2 % gegenüber 4,2 %), vermindertem Appetit (3,7 % gegenüber 2,0 %), Kopfschmerzen (2,4 % gegenüber 1,1 %) und Depression (1,4 % gegenüber -0,3 %).

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

In Phase-1-Studien traten nach oraler Gabe von Einzeldosen von 2.500 Mikrogramm und einer Einzelgabe von 5.000 Mikrogramm (das 10-fache der empfohlenen Dosis) Roflumilast die folgenden Symptome verstärkt auf: Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Schwindel, Palpitationen, Benommenheit, feuchtkalte Haut sowie arterielle Hypotonie.

### Management

Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen, eine der Symptomatik angemessene medizinische Versorgung einzuleiten. Da Roflumilast zu einem großen Teil an Proteine gebunden vorliegt, ist eine Hämodialyse wenig geeignet, um Roflumilast aus dem Körper zu entfernen. Es ist nicht bekannt, ob Roflumilast durch eine Peritonealdialyse dialysierbar ist.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung, ATC-Code: R03DX07



## Wirkmechanismus

Roflumilast ist ein Phosphodiesterase-4 (PDE4)-Inhibitor, ein nicht-steroidaler anti-inflammatorischer Wirkstoff, der sowohl die systemische als auch die mit der COPD einhergehende pulmonale Entzündung beeinflusst. Der Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der PDE4. In strukturellen und inflammatorischen Zellen, die eine wichtige Rolle in der Pathogenese der COPD spielen, stellt die PDE4 eines der wichtigsten Enzyme für den Abbau von cAMP dar. Roflumilast inhibiert mit vergleichbarer Potenz die Splicingvarianten PDE4A, 4B und 4D im nanomolaren Bereich, seine Affinität zur Splicingvariante PDE4C ist dagegen etwa 5- bis 10-fach geringer. Dieser Wirkmechanismus und die Selektivität treffen genauso auf den Hauptmetaboliten Roflumilast-N-Oxid zu.

## Pharmakodynamische Wirkungen

In experimentellen Modellen führt die Hemmung der PDE4 zu erhöhten intrazellulären cAMP-Spiegeln und vermindert die COPD-assoziierten Fehlfunktionen der Leukozyten, der glatten Gefäßmuskelzellen der Atemwege und Lunge, der Endothel- und Epithelzellen der Atemwege und der Fibroblasten. Nach einer *in-vitro*-Stimulation von humanen Neutrophilen, Monozyten, Makrophagen oder Lymphozyten unterdrücken Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid die Ausschüttung von inflammatorischen Mediatoren, wie z. B. Leukotrien B<sub>4</sub>, reaktiven Sauerstoffverbindungen, Tumornekrosefaktor-Alpha, Interferon-Gamma und Granzym B.

Bei COPD-Patienten reduzierte Roflumilast die Neutrophilen im Sputum. Außerdem verminderte Roflumilast den Einstrom von Neutrophilen und Eosinophilen in die Atemwege gesunder Probanden nach einer Endotoxin-Provokation.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei konfirmatorischen 1-Jahresstudien mit identischem Design (M2-124, M2-125) und zwei ergänzenden 6-Monatsstudien (M2-127, M2-128) wurden insgesamt 4.768 Patienten randomisiert, von denen 2.374 mit Roflumilast behandelt wurden. Es handelte sich um doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudien.

In die 1-Jahresstudien wurden Patienten mit schwerer bis sehr schwerer COPD (forciertes Einsekundenvolumen  $FEV_1 \leq 50\%$  vom Soll) und chronischer Bronchitis eingeschlossen, die mindestens eine dokumentierte Exazerbation im vorangegangenen Jahr hatten und bei Studienbeginn Symptome gemäß einer Husten- bzw. Sputumskala zeigten. Langwirksame Beta-Agonisten (LABAs) waren in den Studien erlaubt und wurden von ca. 50 % der Patienten angewendet. Kurzwirksame Anticholinergika (SAMAs) waren bei Patienten erlaubt, die keine LABAs nahmen. Notfallmedikationen wie Salbutamol oder Albuterol waren im Bedarfsfall erlaubt, inhalative Glukokortikoide und Theophyllin durften aber nicht angewendet werden. Patienten ohne Exazerbation in der Anamnese waren ausgeschlossen.

In der gepoolten Analyse der beiden 1-Jahresstudien M2-124 und M2-125 verbesserte sich die Lungenfunktion signifikant durch 500 Mikrogramm Roflumilast einmal täglich verglichen mit Placebo: durchschnittlich um 48 ml (prä-bronchodilatatorischer  $FEV_1$ , primärer Endpunkt,  $p < 0,0001$ ) bzw. um 55 ml (post-bronchodilatatorischer  $FEV_1$ ,  $p < 0,0001$ ). Diese Verbesserung der Lungenfunktion zeigte sich zum Zeitpunkt der ersten Messung nach 4 Wochen und blieb bis zu einem Jahr (Ende der Behandlung) erhalten. Die Zahl der mittelgradigen Exazerbationen (Definition: systemische Glukokortikoide erforderlich) und schwergradigen Exazerbationen (Definition: Hospitalisierung nötig und/oder Todesfolge) nach einem Jahr betrug pro Patient und Jahr 1,142 unter Roflumilastbehandlung gegenüber 1,374 unter Placebo. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 16,9 % (95 %-KI: 8,2 % - 24,8 %) (primärer Endpunkt,  $p < 0,0003$ ). Diese Wirkungen waren ähnlich, unabhängig von einer Vorbehandlung mit inhalativen Glukokortikoiden oder einer Begleittherapie mit LABAs. In der Subgruppe der Patienten mit häufigen Exazerbationen in der Anamnese (mehr als 2 Exazerbationen im letzten Jahr) betrug die Exazerbationsrate 1,526 unter Roflumilastbehandlung gegenüber 1,941 unter Placebo, welches einer relativen Risikoreduktion von 21,3 % (95 %-KI: 7,5 % - 33,1 %) entspricht. In

der Subgruppe der Patienten mit mittelschwerer COPD verminderte Roflumilast verglichen mit Placebo die Exazerbationsrate nicht signifikant.

Die Reduktion von mittelgradigen/schwergradigen Exazerbationen betrug durchschnittlich 21 % ( $p = 0,0011$ ) bei Patienten mit Roflumilast plus LABA verglichen mit der Placebogruppe plus LABA. Bei Patienten ohne begleitende LABA-Therapie betrug die entsprechende Reduktion der Exazerbationen durchschnittlich 15 % ( $p = 0,0387$ ). Die Zahl der verstorbenen Patienten (alle Todesursachen) war identisch in der Placebo- und der Roflumilast-Gruppe (42 Todesfälle pro Gruppe; 2,7 % pro Gruppe; gepoolte Analyse).

In zwei weiteren 1-Jahresstudien (M2-111, M2-112) wurden insgesamt 2.690 Patienten aufgenommen und randomisiert. Im Gegensatz zu den beiden konfirmatorischen Studien waren eine chronische Bronchitis bzw. COPD-Exazerbationen in der Anamnese nicht erforderlich, um in diese Studien eingeschlossen zu werden. Inhalative Glukokortikoide wurden von 809 (61 %) der mit Roflumilast behandelten Patienten angewendet, langwirksame Beta-Agonisten (LABAs) und Theophyllin waren dagegen nicht erlaubt. Mit 500 Mikrogramm Roflumilast einmal täglich verbesserte sich die Lungenfunktion signifikant gegenüber Placebo – durchschnittlich um 51 ml (prä-bronchodilatatorischer  $FEV_1$ ,  $p < 0,0001$ ) bzw. um 53 ml (post-bronchodilatatorischer  $FEV_1$ ,  $p < 0,0001$ ). Die Exazerbationsrate (gemäß Protokolldefinition) wurde durch Roflumilast in den einzelnen Studien nicht signifikant reduziert (relative Risikoreduktion: 13,5 % in Studie M2-111 und 6,6 % in Studie M2-112,  $p =$  nicht signifikant). Die Häufigkeit der Nebenwirkungen war unabhängig von der begleitenden Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden.

Zwei ergänzende 6-Monatsstudien (M2-127, M2-128) schlossen Patienten ein, die vor Studienbeginn seit mindestens 12 Monaten an COPD litten. In beide Studien wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD, einer weitgehend irreversiblen Atemwegsobstruktion und einem  $FEV_1$  von 40-70 % vom Soll aufgenommen. Roflumilast oder Placebo wurden zusätzlich zu einer bestehenden Behandlung mit einem langwirksamen Bronchodilatator gegeben, und zwar zu Salmeterol (Studie M2-127) bzw. Tiotropium (Studie M2-128). In den beiden 6-Monatsstudien verbesserte sich der prä-bronchodilatatorische  $FEV_1$  signifikant um 49 ml (primärer Endpunkt,  $p < 0,0001$ ) zusätzlich zum bronchodilatatorischen Effekt der begleitenden Salmeterol-Therapie der Studie M2-127 bzw. um 80 ml (primärer Endpunkt,  $p < 0,0001$ ) zusätzlich zur begleitenden Tiotropium-Therapie der Studie M2-128.

Für die 1-Jahresstudie RO-2455-404-RD wurden COPD-Patienten mit einem Ausgangs- $FEV_1$  von  $< 50$  % des vorhergesagten Solls (vor Anwendung des Bronchodilatators) sowie häufigen Exazerbationen in der Anamnese ausgewählt. Die Studie hat die Wirkung von Roflumilast auf COPD-Exazerbationsraten bei Patienten untersucht, die mit einer fixen Kombination von LABA und inhalativen Kortikosteroiden im Vergleich zu Placebo behandelt wurden. Insgesamt wurden 1.935 Patienten auf eine doppelt verblindete Medikation randomisiert und ungefähr 70 % nutzten während der Studie außerdem einen langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA). Der primäre Endpunkt war die Reduktion der mittel- oder schwergradigen COPD-Exazerbationsraten pro Patient pro Jahr. Die schwergradigen COPD-Exazerbationsraten und Änderungen des  $FEV_1$  wurden als wichtige sekundäre Endpunkte ausgewertet.

Tabelle 2. Zusammenfassung der Endpunkte für die COPD-Exazerbation in der Studie RO-2455-404-RD

Exazerbations-kategorie	Analysemodell	Roflumilast (N=969) Rate (n)	Placebo (N=966) Rate (n)	Verhältnis Roflumilast/Placebo			2-seitiger p-Wert
				Verhältnisrate	Veränderung (%)	95 %-KI	
mittel- oder schwergradig	Poisson-Regression	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753; 1,002	0,0529
mittelgradig	Poisson-Regression	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775; 1,078	0,2875
schwergradig	negative binomiale Regression	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601; 0,952	0,0175

Es bestand ein Trend in Richtung Reduktion von mittel- oder schwergradigen Exazerbationen bei Patienten, die über 52 Wochen mit Roflumilast im Vergleich zu Placebo behandelt wurden, der jedoch nicht statistisch signifikant war (Tabelle 2). Bei einer prä-spezifizierten Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des negativen binomialen Regressionsmodells zeigte die Behandlung einen statistisch signifikanten Unterschied von -14,2 % (Verhältnisrate: 0,86; 95 %-KI: 0,74 bis 0,99).

Die Verhältnisraten der Per-Protocol-Poisson-Regressionsanalyse und der nicht signifikanten Sensitivität für Poisson-Regression-Intention-to-treat-Analyse mit Drop-Out-Wahrscheinlichkeit lagen bei 0,81 (95 %-KI: 0,69 bis 0,94) und 0,89 (95 %-KI: 0,77 bis 1,02).

Reduktionen wurden in den Subgruppen der Patienten, die gleichzeitig mit LAMA (Verhältnisrate: 0,88; 95 %-KI: 0,75 bis 1,04) behandelt wurden, und der Subgruppe, die nicht mit LAMA (Verhältnisrate: 0,83; 95 %-KI: 0,62 bis 1,12) behandelt wurden, erreicht.

Die Rate für schwergradige Exazerbationen wurde in der gesamten Patientengruppe reduziert (Verhältnisrate: 0,76; 95 %-KI: 0,60 bis 0,95) mit einer Rate von 0,24 pro Patient/Jahr im Vergleich zu einer Rate von 0,32 pro Patient/Jahr bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Eine ähnliche Reduktion wurde in der Subgruppe von Patienten, die gleichzeitig mit LAMA (Verhältnisrate: 0,77; 95 % KI: 0,60 bis 0,99) und in der Subgruppe, die nicht mit LAMA (Verhältnisrate: 0,71; 95 % KI: 0,42 bis 1,20) behandelt wurde, erreicht.

Roflumilast hat die Lungenfunktion nach 4 Wochen verbessert, welche über 52 Wochen aufrechterhalten blieb. Nach Anwendung des Bronchodilators stieg der FEV<sub>1</sub> in der Roflumilast-Gruppe um 52 ml (95 % CI: 40,65 ml) und sank in der Placebo-Gruppe um 4 ml (95 %-KI: -16,9 ml). Nach der Gabe des Bronchodilators zeigte der FEV<sub>1</sub> eine klinisch signifikante Verbesserung zugunsten Roflumilast um 56 ml gegenüber Placebo (95%-KI: 38,73 ml).

17 (1,8 %) Patienten in der Roflumilast-Gruppe und 18 (1,9 %) Patienten in der Placebo-Gruppe verstarben während des doppelt verblindeten Behandlungszeitraums aus verschiedenen Gründen und 7 (0,7 %) Patienten aus jeweils beiden Gruppen verstarben aufgrund einer COPD-Exazerbation. Das Verhältnis von Patienten, die mindestens 1 unerwünschtes Ereignis während des doppelt verblindeten Behandlungszeitraums erlitten, lag bei 648 (66,9 %) Patienten in der Roflumilast-Gruppe und bei 572 (59,2 %) Patienten in der Placebo-Gruppe. Die beobachteten Nebenwirkungen für Roflumilast in Studie RO-2455-404-RD entsprachen denen, die bereits in Abschnitt 4.8 aufgeführt sind.

Es beendeten mehr Patienten der Roflumilast-Gruppe (27,6 %) aus jeglichem Grund die Einnahme der Studienmedikation als Patienten der Placebo-Gruppe (19,8 %) (Risikoverhältnis: 1,40; 95 %-KI: 1,19 bis 1,65). Zu den Hauptgründen für einen Abbruch der Studie gehörten der Widerruf der Einverständniserklärung und die berichteten Nebenwirkungen.

## Anfangsdosis-Titrationsstudie

Die Verträglichkeit von Roflumilast wurde in einer 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppen-Studie (RO-2455-302-RD) bei Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis untersucht. Beim Screening mussten die Patienten mindestens eine Exazerbation im vorangegangenen Jahr gehabt und für mindestens 12 Wochen eine Standarddauertherapie zur Behandlung der COPD erhalten haben. Insgesamt wurden 1.323 Patienten randomisiert, die Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 12 Wochen (n=443), Roflumilast 500 Mikrogramm jeden zweiten Tag für 4 Wochen, gefolgt von Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 8 Wochen (n=439), oder Roflumilast 250 Mikrogramm einmal täglich für 4 Wochen, gefolgt von Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 8 Wochen (n=441), erhielten.

Über die gesamte Studiendauer von 12 Wochen war die Prozentzahl der Patienten, die die Behandlung aus jeglichen Gründen abbrachen, statistisch signifikant geringer bei Patienten, die initial Roflumilast 250 Mikrogramm einmal täglich für 4 Wochen, gefolgt von Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 8 Wochen (18,4 %) erhielten, verglichen mit denjenigen, die Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 12 Wochen erhielten (24,6 %; Odds Ratio 0,66; 95 %-KI [0,47; 0,93], p=0,017). Die Abbruchrate bei Patienten, die 500 Mikrogramm jeden zweiten Tag für 4 Wochen, gefolgt von 500 Mikrogramm einmal täglich für 8 Wochen erhielten, war statistisch nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu denen, die 500 Mikrogramm einmal täglich für 12 Wochen erhielten. Die Prozentzahl der Patienten, bei denen eine therapiebedingte Nebenwirkung (*Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE) von Bedeutung auftrat, definiert als Diarrhö, Übelkeit, Kopfschmerzen, verminderter Appetit, Insomnie und Abdominalschmerz (sekundärer Endpunkt), war nominal statistisch signifikant geringer bei Patienten, die initial Roflumilast 250 Mikrogramm einmal täglich für 4 Wochen, gefolgt von Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 8 Wochen erhielten (45,4 %), verglichen mit denjenigen, die Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 12 Wochen erhielten (54,2 %; Odds-Ratio 0,63; 95 %-KI [0,47; 0,83], p=0,001). Die Rate der Patienten, bei denen eine TEAE von Bedeutung auftrat, war bei denjenigen, die 500 Mikrogramm jeden zweiten Tag für 4 Wochen, gefolgt von 500 Mikrogramm einmal täglich für 8 Wochen erhielten, statistisch nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu denen, die 500 Mikrogramm einmal täglich für 12 Wochen erhielten.

Patienten, die einmal täglich eine 500-Mikrogramm-Dosis erhielten, wiesen eine mediane PDE4-Inhibierungsaktivität von 1,2 (0,35; 2,03) auf und solche, die einmal täglich eine 250-Mikrogramm-Dosis erhielten, wiesen eine mediane PDE4-Inhibierungsaktivität von 0,6 (0,20; 1,24) auf. Eine Langzeitanwendung auf dem 250-Mikrogramm-Niveau induziert möglicherweise keine ausreichende PDE4-Inhibition, um eine klinische Wirkung zu erzielen. 250 Mikrogramm einmal täglich ist eine subtherapeutische Dosis und sollte ausschließlich als Anfangsdosis für die ersten 28 Tage angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Daxas eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Indikation chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Roflumilast unterliegt einer intensiven Metabolisierung im Menschen. Der dabei entstehende pharmakodynamisch aktive Hauptmetabolit ist Roflumilast-N-Oxid. Da sowohl Roflumilast als auch Roflumilast-N-Oxid die PDE4 *in vivo* inhibieren, basieren die pharmakokinetischen Aussagen auf der Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität, d. h. auf der Gesamtkonzentration von Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid.

## Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit nach einmaliger oraler Gabe von 500 Mikrogramm Roflumilast beträgt etwa 80 %. Im nüchternen Zustand wurden maximale Roflumilast-Plasmakonzentrationen in der Regel etwa 1 h nach Verabreichung gemessen (Spanne zwischen 0,5 und 2 h). Die maximale Konzentration des N-Oxid-Metaboliten wurde nach etwa 8 h erreicht (Spanne zwischen 4 und 13 h).

Nahrungsaufnahme führt zu keiner Beeinflussung der Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität, aber zu einer Verzögerung um 1 h bis zum Erreichen der maximalen Konzentration ( $t_{\max}$ ) von Roflumilast und zu einer Reduktion der  $C_{\max}$  um etwa 40 %. Die  $C_{\max}$  und  $t_{\max}$  von Roflumilast-N-Oxid bleiben dagegen von der Nahrungsaufnahme unbeeinflusst.

## Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid beträgt etwa 99 % bzw. 97 %. Das Verteilungsvolumen bei einmaliger Gabe von 500 µg Roflumilast beträgt ungefähr 2,9 l/kg. Aufgrund seiner physiko-chemischen Eigenschaften verteilt sich Roflumilast leicht in Organen und Geweben einschließlich dem Fettgewebe von Mäusen, Hamstern und Ratten. Einer frühen Distributionsphase mit ausgeprägter Verteilung ins Gewebe folgt sehr wahrscheinlich bedingt durch die Metabolisierung von Roflumilast zum Roflumilast-N-Oxid eine Eliminationsphase mit merklicher Umverteilung aus dem Fettgewebe. Diese Studien mit radioaktiv markiertem Roflumilast an Ratten zeigten auch nur einen geringen Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke. Es existieren keine Hinweise auf eine spezifische Akkumulation oder Retention von Roflumilast oder seinen Metaboliten in Organen oder im Fettgewebe.

## Biotransformation

Roflumilast wird intensiv durch Phase-I-(Cytochrom-P450-System)- und Phase-II-(Konjugation)-Reaktionen metabolisiert. Roflumilast-N-Oxid ist der wichtigste im menschlichen Plasma beobachtete Metabolit. Die Plasma-AUC des N-Oxid Metaboliten ist etwa 10-fach größer als die Plasma-AUC von Roflumilast. Daher wird der N-Oxid-Metabolit als die hauptbeitragende Substanz zur Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität *in vivo* angesehen.

*In vitro* Studien und klinische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen zeigen, dass Roflumilast hauptsächlich durch CYP1A2 und 3A4 zum N-Oxid metabolisiert wird. Basierend auf weiteren *in vitro* Untersuchungen an humanen Leberzellmikrosomen konnte gezeigt werden, dass durch therapeutische Plasmakonzentrationen von Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid weder CYP1A2 noch 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 bzw. 4A9/11 gehemmt werden. Daher besteht nur eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass es zu relevanten Interaktionen mit Substanzen kommt, die durch diese P450-Enzyme metabolisiert werden. Weiterhin wurden in *in vitro* Studien keine Induktion von CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 bzw. 3A4/5 und nur eine schwache Induktion von CYP2B6 durch Roflumilast beobachtet.

## Elimination

Die Plasma-Clearance nach einer intravenösen Kurzzeitinfusion von Roflumilast beträgt etwa 9,6 l/h. Nach oraler Gabe beträgt die mittlere effektive Plasmahalbwertszeit von Roflumilast etwa 17 h und die seines N-Oxid-Metaboliten etwa 30 h. *Steady-state*-Plasmakonzentrationen nach einmal täglicher Gabe wurden nach etwa 4 Tagen (Roflumilast) bzw. 6 Tagen (Roflumilast-N-Oxid) erreicht. Nach oraler oder intravenöser Gabe von radioaktiv markiertem Roflumilast wurde ein radioaktiver Anteil von etwa 20 % im Fäces und etwa 70 % im Urin als inaktive Metaboliten wiedergefunden.

## Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Roflumilast bzw. seinem N-Oxid-Metaboliten ist über einen Dosisbereich von 250 bis 1000 Mikrogramm dosisproportional.

## Besondere Patientengruppen

Bei älteren Menschen, Frauen und Personen mit nicht kaukasischer Abstammung ist die Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität erhöht, bei Rauchern hingegen ist sie etwas erniedrigt. Keine dieser Veränderungen wird als klinisch relevant eingestuft, so dass keine Dosisanpassung bei diesen Patientengruppen erforderlich ist. Bei einer Kombination dieser Merkmale, z. B. bei nichtrauchenden Frauen mit schwarzer Hautfarbe, kann es zu einer erhöhten Exposition und damit zu einer andauernden Unverträglichkeit kommen. In diesem Fall sollte die Behandlung mit Roflumilast überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

In der Studie RO-2455-404-RD lag im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung die Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität, *ex vivo* bestimmt mit ungebundenen Anteilen, 15 % höher bei Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren und 11 % höher bei Patienten mit einem Ausgangskörpergewicht von  $< 60$  kg (siehe Abschnitt 4.4).

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 10 – 30 ml/min) um etwa 9 % reduziert, so dass keine Dosisanpassung bei diesen Patienten erforderlich ist.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Die Pharmakokinetik bei einer täglichen Einmalgabe von 250 Mikrogramm Roflumilast wurde bei 16 Patienten mit leichter bis mittlerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (klassifiziert als Child-Pugh A oder B) untersucht. Bei diesen Patienten war die Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität um etwa 20 % (Child-Pugh A) bzw. 90 % (Child-Pugh B) erhöht. Basierend auf einer Simulation kann von einer Dosisproportionalität zwischen 250 Mikrogramm und 500 Mikrogramm Roflumilast bei Patienten mit leichter bis mittlerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ausgegangen werden. Vorsicht ist daher bei Child-Pugh-A-Patienten angezeigt (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (klassifiziert als Child-Pugh B oder C) sollte Roflumilast nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es liegen keine Hinweise auf ein immunotoxisches, hautirritierendes oder phototoxisches Potenzial vor.

Bei Ratten wurde eine leichte Reduktion der männlichen Fertilität in Zusammenhang mit einer Nebenhoden-Toxizität gebracht. Trotz höherer verabreichter Dosen konnte bei weiteren Nagetieren sowie Nicht-Nagerspezies, einschließlich Affen, keine Nebenhoden-Toxizität bzw. Veränderung der Spermien festgestellt werden.

In einer von zwei Studien zur embryonalen Entwicklung der Ratte wurde bei einer Dosis, die toxische Effekte beim Muttertier auslöste, eine höhere Inzidenz einer unvollständigen Ossifikation des Schädelknochens beobachtet. In einer von drei Studien zur Fertilität und embryofötalen Entwicklung der Ratte wurde die Frucht nach der Implantation nicht gehalten; dies trat allerdings nicht bei Kaninchen auf. Bei Mäusen wurde eine Verlängerung der Gestation beobachtet.

Die Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist unklar.

In den sicherheitspharmakologischen und toxikologischen Studien wurden die meisten relevanten Beobachtungen bei Dosierungen bzw. Expositionen gemacht, die über denen in der klinischen Therapie vorgesehenen liegen. Die Beobachtungen umfassen hauptsächlich Beschwerden gastrointestinaler Art (z. B. Erbrechen, erhöhte Magensäuresekretion, gastrale Erosionen, intestinale Entzündungen) oder kardiale Befunde (z. B. fokale Blutungen, Hämosiderinablagerungen, lympho-histiozytäre Infiltration des rechten Vorhofs bei Hunden bzw. erniedrigter Blutdruck und erhöhte Herzfrequenz bei Ratten, Meerschweinchen und Hunden).

Eine nager-spezifische Toxizität in der Nasenschleimhaut wurde bei Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe und Karzinogenitätsstudien beobachtet. Dieser Effekt beruht vermutlich auf der Bildung eines ADCP (4-Amino-3,5-dichloro-pyridin) N-Oxid-Zwischenproduktes, welches speziell in der Nasenschleimhaut der Nager gebildet wird und welches eine spezielle Bindungsaffinität bei diesen Spezies (z. B. Maus, Ratte, Hamster) aufweist.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat  
Maisstärke  
Povidon (K90)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen mit 28 Tabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/10/636/008      28 Tabletten

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. Juli 2010  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Mai 2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daxas 500 Mikrogramm Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 Mikrogramm Roflumilast.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 198,64 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Gelbe, D-förmige 9 mm große Filmtablette, mit einem einseitig geprägten „D“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Daxas ist indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, FEV<sub>1</sub> nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

##### *Anfangsdosis*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal täglich eine 250-Mikrogramm-Tablette Roflumilast für 28 Tage.

Diese Anfangsdosis soll Nebenwirkungen und Therapieabbrüche durch den Patienten bei Therapiebeginn reduzieren, sie ist jedoch eine subtherapeutische Dosis. Daher sollte die 250-Mikrogramm-Dosis ausschließlich als Anfangsdosis angewendet werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

##### *Erhaltungsdosis*

Nach 28-tägiger Behandlung mit der 250-Mikrogramm-Anfangsdosis, müssen die Patienten auftitriert werden auf einmal täglich eine 500-Mikrogramm-Tablette Roflumilast.

Roflumilast 500 Mikrogramm muss unter Umständen über einen Zeitraum von mehreren Wochen eingenommen werden, bis die vollständige Wirkung eintritt (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Roflumilast 500 Mikrogramm wurde in klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu einem Jahr untersucht und ist für die Dauertherapie vorgesehen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Die klinischen Daten zur Anwendung von Roflumilast bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen gemäß Klassifizierung nach Child-Pugh A sind nicht ausreichend, um Aussagen über eine Dosisanpassung zu treffen (siehe Abschnitt 5.2). Daxas sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen gemäß Klassifizierung nach Child-Pugh B oder C dürfen Daxas nicht einnehmen (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Daxas bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren).

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tablette sollte jeweils zur gleichen Tageszeit mit Wasser eingenommen werden, die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörungen (gemäß Klassifizierung nach Child-Pugh B oder C).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Alle Patienten sollten über die Risiken der Behandlung und die Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren Anwendung von Daxas unterrichtet werden, bevor sie die Behandlung beginnen.

### Notfallarzneimittel

Daxas ist nicht als Notfallarzneimittel zur Therapie des akuten Bronchospasmus indiziert.

### Gewichtsverlust

In den klinischen 1-Jahresstudien M2-124 und M2-125 trat bei den mit Roflumilast behandelten Patienten häufiger ein Gewichtsverlust auf als bei den mit Placebo behandelten Patienten. Nach Beendigung der Therapie mit Roflumilast hatten die meisten dieser Patienten ihr ursprüngliches Gewicht nach 3 Monaten wiedererlangt.

Bei untergewichtigen Patienten sollte das Körpergewicht bei jedem Arztbesuch kontrolliert werden. Die Patienten sollten angehalten werden, ihr Gewicht in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Im Fall eines unerklärlichen und klinisch bedeutsamen Gewichtsverlustes sollte die Therapie mit Roflumilast beendet und die Entwicklung des Körpergewichtes weiter beobachtet werden.

### Spezielle klinische Gegebenheiten

Aufgrund nicht ausreichender entsprechender Erfahrungen sollte die Therapie mit Roflumilast bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen nicht begonnen bzw. eine bestehende Behandlung beendet werden: schwere immunologische Erkrankungen (z. B. HIV-Infektion, multiple Sklerose, Lupus erythematodes, progressive multifokale Leukoenzephalopathie), schwere akute Infektionskrankheiten sowie Krebserkrankungen (ausgenommen Basalzellkarzinomen); dies gilt auch für Patienten, die mit Immunsuppressiva (d. h. Methotrexat, Azathioprin, Infliximab, Etanercept oder oralen Kortikosteroiden zur Langzeitanwendung, ausgenommen systemische Kortikosteroide zur kurzzeitigen Anwendung) behandelt werden. Die Erfahrungen bei Patienten mit latenten Infektionen wie Tuberkulose, viraler Hepatitis, viraler Herpesinfektion und Herpes zoster sind begrenzt. Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Grad 3 und 4) wurden nicht untersucht, deshalb wird bei diesen Patienten eine Therapie mit Daxas nicht empfohlen.

### Psychiatrische Erkrankungen

Eine Behandlung mit Roflumilast ist mit einem erhöhten Risiko von psychiatrischen Störungen, wie Schlafstörungen, Angstzuständen, Nervosität und Depressionen, verbunden. Seltene Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten, einschließlich Suizid, wurden bei Patienten mit oder ohne eindeutige Anzeichen einer Depression in der Anamnese beobachtet, und zwar gewöhnlich innerhalb der ersten Wochen der Therapie (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn oder Fortführung der Behandlung mit Roflumilast sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden, falls Patienten über bestehende oder in der Vergangenheit aufgetretene psychiatrische Symptome berichten. Gleiches gilt, wenn eine begleitende Behandlung mit anderen Arzneimitteln beabsichtigt wird, die psychiatrische Störungen hervorrufen könnten. Roflumilast wird nicht empfohlen bei Patienten, die in der Anamnese suizidale Gedanken oder ein suizidales Verhalten aufgrund von Depressionen zeigten. Patienten und Pflegende sollten angehalten werden, dem Arzt Stimmungs- oder Verhaltensänderungen oder jegliche suizidalen Gedanken des Patienten mitzuteilen. Sollten psychiatrische Symptome neu auftreten oder es zu einer Verschlimmerung der psychiatrischen Symptome kommen oder suizidale Gedanken bzw. ein Suizidversuch erkennbar sein, wird empfohlen, die Therapie mit Roflumilast abzubrechen.

### Andauernde Unverträglichkeit

Nebenwirkungen wie Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Kopfschmerzen treten hauptsächlich während der ersten Wochen der Therapie auf und klingen meistens im Verlauf der weiteren Therapie ab. Bei einer andauernden Unverträglichkeit sollte die Therapie mit Roflumilast überprüft werden. Dies kann bei bestimmten Patientengruppen der Fall sein, die einer höheren Exposition ausgesetzt sind, z. B. Nichtraucherinnen mit schwarzer Hautfarbe (siehe Abschnitt 5.2) oder bei Patienten, die gleichzeitig mit CYP1A2/2C19/3A4-Inhibitoren (wie Fluvoxamin und Cimetidin) oder dem CYP1A2/3A4-Inhibitor Enoxacin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Körpergewicht < 60 kg

Die Behandlung mit Roflumilast kann zu einem erhöhten Risiko von Schlafstörungen (vor allem Schlaflosigkeit) bei Patienten mit einem Ausgangskörpergewicht von < 60 kg führen, da bei diesen Patienten eine höhere Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität vorgefunden wurde (siehe Abschnitt 4.8).

### Theophyllin

Es liegen keine klinischen Daten zu einer begleitenden Theophyllin-Dauertherapie vor, daher wird die begleitende Dauertherapie mit Theophyllin nicht empfohlen.

### Lactosegehalt

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Daxas nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

Der hauptsächliche Schritt der Metabolisierung von Roflumilast ist die N-Oxidation von Roflumilast zu Roflumilast-N-Oxid durch die beiden Enzyme CYP3A4 und CYP1A2. Sowohl Roflumilast als auch Roflumilast-N-Oxid zeigen eine intrinsische Phosphodiesterase-4-(PDE4)-Inhibierungsaktivität. Daher wird nach der Gabe von Roflumilast die Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität als ein kombinierter Effekt von sowohl Roflumilast als auch Roflumilast-N-Oxid angenommen. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit dem CYP1A2/3A4-Inhibitor Enoxacin sowie den CYP1A2/2C19/3A4-Inhibitoren Cimetidin und Fluvoxamin zeigten eine um 25 %, 47 % bzw. 59 % erhöhte Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität. Die untersuchte Dosierung von Fluvoxamin war 50 mg. Eine gleichzeitige Anwendung von Roflumilast mit diesen Wirkstoffen kann zu einer erhöhten Exposition und andauernden Unverträglichkeit führen. In diesem Fall sollte die Behandlung mit Roflumilast überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung des Cytochrom-P450-Enzyminduktors Rifampicin führte zu einer Reduktion der Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität um etwa 60 %. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von starken Cytochrom-P-450-Enzyminduktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin) zu einer reduzierten therapeutischen Wirksamkeit von Roflumilast führen. Daher wird die Behandlung mit Roflumilast bei Patienten, die starke CytochromP450-Enzyminduktoren erhalten, nicht empfohlen.

Klinische Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit den CYP3A4-Inhibitoren Erythromycin und Ketoconazol zeigten eine Erhöhung der Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität um 9 %. Die gleichzeitige Anwendung von Theophyllin führte zu einer um 8 % erhöhten Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität (siehe Abschnitt 4.4). In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit einem oralen Kontrazeptivum (Inhaltsstoffe: Gestoden und Ethinylöstradiol) war die Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität um 17 % erhöht. Bei Patienten, die die oben genannten Wirkstoffe erhalten, ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Mit inhalierbarem Salbutamol, Formoterol und Budesonid sowie mit oralem Montelukast, Digoxin, Warfarin, Sildenafil und Midazolam wurden keine Wechselwirkungen beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung eines Antacidums (Kombination von Aluminium- und Magnesiumhydroxid) führte zu keiner Veränderung der Resorption oder der Pharmakokinetik von Roflumilast oder seinem N-Oxid.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Daxas eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Roflumilast wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, nicht empfohlen.

### Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Roflumilast bei Schwangeren vor.

In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Roflumilast während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

An trächtigen Ratten wurde gezeigt, dass Roflumilast die Plazentaschranke passiert.

## Stillzeit

Vorliegende pharmakokinetische Daten bei Tieren zeigen, dass Roflumilast und/oder seine Metaboliten in die Milch übergehen. Ein Risiko für das mit der Brust gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Roflumilast sollte daher während der Stillzeit nicht angewendet werden.

## Fertilität

In einer Studie zur humanen Spermatogenese zeigte eine Dosis von 500 Mikrogramm Roflumilast keine Effekte auf die Spermien oder die Fortpflanzungshormone während der 3-monatigen Behandlungszeit sowie der sich daran anschließenden 3-monatigen Nachbeobachtungszeit ohne Behandlung.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Daxas hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Diarrhö (5,9 %), Gewichtsverlust (3,4 %), Übelkeit (2,9 %), Bauchschmerzen (1,9 %) und Kopfschmerzen (1,7 %). Diese Nebenwirkungen traten überwiegend in den ersten Wochen der Therapie auf und klangen meist im Verlauf der weiteren Therapie ab.

#### Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen anhand der MedDRA-Häufigkeits-Klassifikation dargestellt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender klinischer Bedeutung angeordnet.

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die mit Roflumilast in klinischen COPD-Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden

<b>Häufigkeit</b> <b>System- organklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Überempfindlichkeit	Angioödeme
<b>Endokrine Erkrankungen</b>			Gynäkomastie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Gewichtsverlust verminderter Appetit		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Schlafstörungen	Angstzustände	Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten Depressionen Nervosität Panikattacke
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen	Zittern Schwindel Benommenheit	Geschmacksstörungen
<b>Herzerkrankungen</b>		Palpitationen	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums</b>			Infektionen des Respirationstraktes (ausgenommen Pneumonien)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhö Übelkeit Bauchschmerzen	Gastritis Erbrechen Gastro-ösophageale Refluxerkrankung Dyspepsie	Hämatochezia (Blut im Stuhl) Verstopfung
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Erhöhte Gamma-GT Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Ausschlag	Urticaria
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		Muskelspasmen Muskelschwäche Myalgie Rückenschmerzen	Blut-Kreatinin- Phosphokinase (CPK) erhöht
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort</b>		Unwohlsein Asthenie Müdigkeit	

#### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

In klinischen Studien sowie nach Markteinführung wurden seltene Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten inklusive Suizid berichtet. Patienten und Pflegende sollten daher angehalten werden, den Arzt über solche Gedanken zu informieren (siehe Abschnitt 4.4).

## Andere besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Eine höhere Inzidenz von Schlafstörungen (vor allem Schlaflosigkeit) bei Patienten, die  $\geq 75$  Jahre sind, wurde in der Studie RO-2455-404-RD bei Patienten beobachtet, die mit Roflumilast im Vergleich zu Placebo behandelt wurden (3,9 % gegenüber 2,3 %). Die beobachtete Inzidenz war bei Patienten, die jünger als 75 Jahre waren und mit Roflumilast im Vergleich zu Placebo behandelt wurden (3,1 % gegenüber 2,0 %), ebenfalls erhöht.

### *Körpergewicht < 60 kg*

Eine höhere Inzidenz von Schlafstörungen (vor allem Schlaflosigkeit) bei Patienten mit einem Ausgangskörpergewicht von < 60 kg wurde in der Studie RO-2455-404-RD bei Patienten beobachtet, die mit Roflumilast im Vergleich zu Placebo behandelt wurden (6,0 % gegenüber 1,7 %). Die Inzidenz betrug bei Patienten mit einem Ausgangskörpergewicht von  $\geq 60$  kg, die mit Roflumilast im Vergleich zu Placebo behandelt wurden, 2,5 % gegenüber 2,2 %.

## Gleichzeitige Behandlung mit langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)

Verglichen mit Patienten, die gleichzeitig nur mit Roflumilast, einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) behandelt wurden, wurde in der Studie RO-2455-404-RD bei Patienten, die gleichzeitig mit Roflumilast, LAMA, ICS und LABA behandelt wurden, eine höhere Inzidenz von Gewichtsverlust, vermindertem Appetit, Kopfschmerzen und Depression beobachtet. Der Unterschied in der Inzidenz zwischen Roflumilast und Placebo war quantitativ größer bei einer gleichzeitigen Behandlung mit LAMA für Gewichtsverlust (7,2 % gegenüber 4,2 %), vermindertem Appetit (3,7 % gegenüber 2,0 %), Kopfschmerzen (2,4 % gegenüber 1,1 %) und Depression (1,4 % gegenüber -0,3 %).

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

In Phase-1-Studien traten nach oraler Gabe von Einzeldosen von 2.500 Mikrogramm und einer Einzelgabe von 5.000 Mikrogramm (das 10-fache der empfohlenen Dosis) Roflumilast die folgenden Symptome verstärkt auf: Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Schwindel, Palpitationen, Benommenheit, feuchtkalte Haut sowie arterielle Hypotonie.

### Management

Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen, eine der Symptomatik angemessene medizinische Versorgung einzuleiten. Da Roflumilast zu einem großen Teil an Proteine gebunden vorliegt, ist eine Hämodialyse wenig geeignet, um Roflumilast aus dem Körper zu entfernen. Es ist nicht bekannt, ob Roflumilast durch eine Peritonealdialyse dialysierbar ist.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung, ATC-Code: R03DX07

## Wirkmechanismus

Roflumilast ist ein Phosphodiesterase-4 (PDE4)-Inhibitor, ein nicht-steroidaler anti-inflammatorischer Wirkstoff, der sowohl die systemische als auch die mit der COPD einhergehende pulmonale Entzündung beeinflusst. Der Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der PDE4. In strukturellen und inflammatorischen Zellen, die eine wichtige Rolle in der Pathogenese der COPD spielen, stellt die PDE4 eines der wichtigsten Enzyme für den Abbau von cAMP dar. Roflumilast inhibiert mit vergleichbarer Potenz die Splicingvarianten PDE4A, 4B und 4D im nanomolaren Bereich, seine Affinität zur Splicingvariante PDE4C ist dagegen etwa 5- bis 10-fach geringer. Dieser Wirkmechanismus und die Selektivität treffen genauso auf den Hauptmetaboliten Roflumilast-N-Oxid zu.

## Pharmakodynamische Wirkungen

In experimentellen Modellen führt die Hemmung der PDE4 zu erhöhten intrazellulären cAMP-Spiegeln und vermindert die COPD-assoziierten Fehlfunktionen der Leukozyten, der glatten Gefäßmuskelzellen der Atemwege und Lunge, der Endothel- und Epithelzellen der Atemwege und der Fibroblasten. Nach einer *in-vitro*-Stimulation von humanen Neutrophilen, Monozyten, Makrophagen oder Lymphozyten unterdrücken Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid die Ausschüttung von inflammatorischen Mediatoren, wie z. B. Leukotrien B<sub>4</sub>, reaktiven Sauerstoffverbindungen, Tumornekrosefaktor-Alpha, Interferon-Gamma und Granzym B.

Bei COPD-Patienten reduzierte Roflumilast die Neutrophilen im Sputum. Außerdem verminderte Roflumilast den Einstrom von Neutrophilen und Eosinophilen in die Atemwege gesunder Probanden nach einer Endotoxin-Provokation.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei konfirmatorischen 1-Jahresstudien mit identischem Design (M2-124, M2-125) und zwei ergänzenden 6-Monatsstudien (M2-127, M2-128) wurden insgesamt 4.768 Patienten randomisiert, von denen 2.374 mit Roflumilast behandelt wurden. Es handelte sich um doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudien.

In die 1-Jahresstudien wurden Patienten mit schwerer bis sehr schwerer COPD (forciertes Einsekundenvolumen  $FEV_1 \leq 50\%$  vom Soll) und chronischer Bronchitis eingeschlossen, die mindestens eine dokumentierte Exazerbation im vorangegangenen Jahr hatten und bei Studienbeginn Symptome gemäß einer Husten- bzw. Sputumskala zeigten. Langwirksame Beta-Agonisten (LABAs) waren in den Studien erlaubt und wurden von ca. 50 % der Patienten angewendet. Kurzwirksame Anticholinergika (SAMAs) waren bei Patienten erlaubt, die keine LABAs nahmen. Notfallmedikationen wie Salbutamol oder Albuterol waren im Bedarfsfall erlaubt, inhalative Glukokortikoide und Theophyllin durften aber nicht angewendet werden. Patienten ohne Exazerbation in der Anamnese waren ausgeschlossen.

In der gepoolten Analyse der beiden 1-Jahresstudien M2-124 und M2-125 verbesserte sich die Lungenfunktion signifikant durch 500 Mikrogramm Roflumilast einmal täglich verglichen mit Placebo: durchschnittlich um 48 ml (prä-bronchodilatatorischer  $FEV_1$ , primärer Endpunkt,  $p < 0,0001$ ) bzw. um 55 ml (post-bronchodilatatorischer  $FEV_1$ ,  $p < 0,0001$ ). Diese Verbesserung der Lungenfunktion zeigte sich zum Zeitpunkt der ersten Messung nach 4 Wochen und blieb bis zu einem Jahr (Ende der Behandlung) erhalten. Die Zahl der mittelgradigen Exazerbationen (Definition: systemische Glukokortikoide erforderlich) und schwergradigen Exazerbationen (Definition: Hospitalisierung nötig und/oder Todesfolge) nach einem Jahr betrug pro Patient und Jahr 1,142 unter Roflumilastbehandlung gegenüber 1,374 unter Placebo. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 16,9 % (95 %-KI: 8,2 % - 24,8 %) (primärer Endpunkt,  $p < 0,0003$ ). Diese Wirkungen waren ähnlich, unabhängig von einer Vorbehandlung mit inhalativen Glukokortikoiden oder einer Begleittherapie mit LABAs. In der Subgruppe der Patienten mit häufigen Exazerbationen in der Anamnese (mehr als 2 Exazerbationen im letzten Jahr) betrug die Exazerbationsrate 1,526 unter Roflumilastbehandlung gegenüber 1,941 unter Placebo, welches einer relativen Risikoreduktion von 21,3 % (95 %-KI: 7,5 % - 33,1 %) entspricht. In



der Subgruppe der Patienten mit mittelschwerer COPD verminderte Roflumilast verglichen mit Placebo die Exazerbationsrate nicht signifikant.

Die Reduktion von mittelgradigen/schwergradigen Exazerbationen betrug durchschnittlich 21 % ( $p = 0,0011$ ) bei Patienten mit Roflumilast plus LABA verglichen mit der Placebogruppe plus LABA. Bei Patienten ohne begleitende LABA-Therapie betrug die entsprechende Reduktion der Exazerbationen durchschnittlich 15 % ( $p = 0,0387$ ). Die Zahl der verstorbenen Patienten (alle Todesursachen) war identisch in der Placebo- und der Roflumilast-Gruppe (42 Todesfälle pro Gruppe; 2,7 % pro Gruppe; gepoolte Analyse).

In zwei weiteren 1-Jahresstudien (M2-111, M2-112) wurden insgesamt 2.690 Patienten aufgenommen und randomisiert. Im Gegensatz zu den beiden konfirmatorischen Studien waren eine chronische Bronchitis bzw. COPD-Exazerbationen in der Anamnese nicht erforderlich, um in diese Studien eingeschlossen zu werden. Inhalative Glukokortikoide wurden von 809 (61 %) der mit Roflumilast behandelten Patienten angewendet, langwirksame Beta-Agonisten (LABAs) und Theophyllin waren dagegen nicht erlaubt. Mit 500 Mikrogramm Roflumilast einmal täglich verbesserte sich die Lungenfunktion signifikant gegenüber Placebo – durchschnittlich um 51 ml (prä-bronchodilatatorischer  $FEV_1$ ,  $p < 0,0001$ ) bzw. um 53 ml (post-bronchodilatatorischer  $FEV_1$ ,  $p < 0,0001$ ). Die Exazerbationsrate (gemäß Protokolldefinition) wurde durch Roflumilast in den einzelnen Studien nicht signifikant reduziert (relative Risikoreduktion: 13,5 % in Studie M2-111 und 6,6 % in Studie M2-112,  $p =$  nicht signifikant). Die Häufigkeit der Nebenwirkungen war unabhängig von der begleitenden Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden.

Zwei ergänzende 6-Monatsstudien (M2-127, M2-128) schlossen Patienten ein, die vor Studienbeginn seit mindestens 12 Monaten an COPD litten. In beide Studien wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD, einer weitgehend irreversiblen Atemwegsobstruktion und einem  $FEV_1$  von 40-70 % vom Soll aufgenommen. Roflumilast oder Placebo wurden zusätzlich zu einer bestehenden Behandlung mit einem langwirksamen Bronchodilatator gegeben, und zwar zu Salmeterol (Studie M2-127) bzw. Tiotropium (Studie M2-128). In den beiden 6-Monatsstudien verbesserte sich der prä-bronchodilatatorische  $FEV_1$  signifikant um 49 ml (primärer Endpunkt,  $p < 0,0001$ ) zusätzlich zum bronchodilatatorischen Effekt der begleitenden Salmeterol-Therapie der Studie M2-127 bzw. um 80 ml (primärer Endpunkt,  $p < 0,0001$ ) zusätzlich zur begleitenden Tiotropium-Therapie der Studie M2-128.

Für die 1-Jahresstudie RO-2455-404-RD wurden COPD-Patienten mit einem Ausgangs- $FEV_1$  von  $< 50$  % des vorhergesagten Solls (vor Anwendung des Bronchodilatators) sowie häufigen Exazerbationen in der Anamnese ausgewählt. Die Studie hat die Wirkung von Roflumilast auf COPD-Exazerbationsraten bei Patienten untersucht, die mit einer fixen Kombination von LABA und inhalativen Kortikosteroiden im Vergleich zu Placebo behandelt wurden. Insgesamt wurden 1.935 Patienten auf eine doppelt verblindete Medikation randomisiert und ungefähr 70 % nutzten während der Studie außerdem einen langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA). Der primäre Endpunkt war die Reduktion der mittel- oder schwergradigen COPD-Exazerbationsraten pro Patient pro Jahr. Die schwergradigen COPD-Exazerbationsraten und Änderungen des  $FEV_1$  wurden als wichtige sekundäre Endpunkte ausgewertet.

Tabelle 2. Zusammenfassung der Endpunkte für die COPD-Exazerbation in der Studie RO-2455-404-RD

Exazerbations-kategorie	Analysemodell	Roflumilast (N=969) Rate (n)	Placebo (N=966) Rate (n)	Verhältnis Roflumilast/Placebo			2-seitiger p-Wert
				Verhältnisrate	Veränderung (%)	95 %-KI	
mittel- oder schwergradig	Poisson-Regression	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753; 1,002	0,0529
mittelgradig	Poisson-Regression	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775; 1,078	0,2875
schwergradig	negative binomiale Regression	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601; 0,952	0,0175

Es bestand ein Trend in Richtung Reduktion von mittel- oder schwergradigen Exazerbationen bei Patienten, die über 52 Wochen mit Roflumilast im Vergleich zu Placebo behandelt wurden, der jedoch nicht statistisch signifikant war (Tabelle 2). Bei einer prä-spezifizierten Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des negativen binomialen Regressionsmodells zeigte die Behandlung einen statistisch signifikanten Unterschied von -14,2 % (Verhältnisrate: 0,86; 95 %-KI: 0,74 bis 0,99).

Die Verhältnisraten der Per-Protocol-Poisson-Regressionsanalyse und der nicht signifikanten Sensitivität für Poisson-Regression-Intention-to-treat-Analyse mit Drop-Out-Wahrscheinlichkeit lagen bei 0,81 (95 %-KI: 0,69 bis 0,94) und 0,89 (95 %-KI: 0,77 bis 1,02).

Reduktionen wurden in den Subgruppen der Patienten, die gleichzeitig mit LAMA (Verhältnisrate: 0,88; 95 %-KI: 0,75 bis 1,04) behandelt wurden, und der Subgruppe, die nicht mit LAMA (Verhältnisrate: 0,83; 95 %-KI: 0,62 bis 1,12) behandelt wurden, erreicht.

Die Rate für schwergradige Exazerbationen wurde in der gesamten Patientengruppe reduziert (Verhältnisrate: 0,76; 95 %-KI: 0,60 bis 0,95) mit einer Rate von 0,24 pro Patient/Jahr im Vergleich zu einer Rate von 0,32 pro Patient/Jahr bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Eine ähnliche Reduktion wurde in der Subgruppe von Patienten, die gleichzeitig mit LAMA (Verhältnisrate: 0,77; 95 %-KI: 0,60 bis 0,99) und in der Subgruppe, die nicht mit LAMA (Verhältnisrate: 0,71; 95 %-KI: 0,42 bis 1,20) behandelt wurde, erreicht.

Roflumilast hat die Lungenfunktion nach 4 Wochen verbessert, welche über 52 Wochen aufrechterhalten blieb. Nach Anwendung des Bronchodilators stieg der FEV<sub>1</sub> in der Roflumilast-Gruppe um 52 ml (95 %-KI: 40,65 ml) und sank in der Placebo-Gruppe um 4 ml (95 %-KI: -16,9 ml). Nach der Gabe des Bronchodilators zeigte der FEV<sub>1</sub> eine klinisch signifikante Verbesserung zugunsten Roflumilast um 56 ml gegenüber Placebo (95%-KI: 38,73 ml).

17 (1,8 %) Patienten in der Roflumilast-Gruppe und 18 (1,9 %) Patienten in der Placebo-Gruppe verstarben während des doppelt verblindeten Behandlungszeitraums aus verschiedenen Gründen und 7 (0,7 %) Patienten aus jeweils beiden Gruppen verstarben aufgrund einer COPD-Exazerbation. Das Verhältnis von Patienten, die mindestens 1 unerwünschtes Ereignis während des doppelt verblindeten Behandlungszeitraums erlitten, lag bei 648 (66,9 %) Patienten in der Roflumilast-Gruppe und bei 572 (59,2 %) Patienten in der Placebo-Gruppe. Die beobachteten Nebenwirkungen für Roflumilast in Studie RO-2455-404-RD entsprachen denen, die bereits in Abschnitt 4.8 aufgeführt sind.

Es beendeten mehr Patienten der Roflumilast-Gruppe (27,6 %) aus jeglichem Grund die Einnahme der Studienmedikation als Patienten der Placebo-Gruppe (19,8 %) (Risikoverhältnis: 1,40; 95 %-KI: 1,19 bis 1,65). Zu den Hauptgründen für einen Abbruch der Studie gehörten der Widerruf der Einverständniserklärung und die berichteten Nebenwirkungen.

## Anfangsdosis-Titrationsstudie

Die Verträglichkeit von Roflumilast wurde in einer 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppen-Studie (RO-2455-302-RD) bei Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis untersucht. Beim Screening mussten die Patienten mindestens eine Exazerbation im vorangegangenen Jahr gehabt und für mindestens 12 Wochen eine Standarddauertherapie zur Behandlung der COPD erhalten haben. Insgesamt wurden 1.323 Patienten randomisiert, die Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 12 Wochen (n=443), Roflumilast 500 Mikrogramm jeden zweiten Tag für 4 Wochen, gefolgt von Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 8 Wochen (n=439), oder Roflumilast 250 Mikrogramm einmal täglich für 4 Wochen, gefolgt von Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 8 Wochen (n=441), erhielten.

Über die gesamte Studiendauer von 12 Wochen war die Prozentzahl der Patienten, die die Behandlung aus jeglichen Gründen abbrachen, statistisch signifikant geringer bei Patienten, die initial Roflumilast 250 Mikrogramm einmal täglich für 4 Wochen, gefolgt von Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 8 Wochen (18,4 %) erhielten, verglichen mit denjenigen, die Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 12 Wochen erhielten (24,6 %; Odds Ratio 0,66; 95 %-KI [0,47; 0,93], p=0,017). Die Abbruchrate bei Patienten, die 500 Mikrogramm jeden zweiten Tag für 4 Wochen, gefolgt von 500 Mikrogramm einmal täglich für 8 Wochen erhielten, war statistisch nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu denen, die 500 Mikrogramm einmal täglich für 12 Wochen erhielten. Die Prozentzahl der Patienten, bei denen eine therapiebedingte Nebenwirkung (*Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE) von Bedeutung auftrat, definiert als Diarrhö, Übelkeit, Kopfschmerzen, verminderter Appetit, Insomnie und Abdominalschmerz (sekundärer Endpunkt), war nominal statistisch signifikant geringer bei Patienten, die initial Roflumilast 250 Mikrogramm einmal täglich für 4 Wochen, gefolgt von Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 8 Wochen erhielten (45,4 %), verglichen mit denjenigen, die Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 12 Wochen erhielten (54,2 %; Odds-Ratio 0,63; 95 %-KI [0,47; 0,83], p=0,001). Die Rate der Patienten, bei denen eine TEAE von Bedeutung auftrat, war bei denjenigen, die 500 Mikrogramm jeden zweiten Tag für 4 Wochen, gefolgt von 500 Mikrogramm einmal täglich für 8 Wochen erhielten, statistisch nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu denen, die 500 Mikrogramm einmal täglich für 12 Wochen erhielten.

Patienten, die einmal täglich eine 500-Mikrogramm-Dosis erhielten, wiesen eine mediane PDE4-Inhibierungsaktivität von 1,2 (0,35; 2,03) auf und solche, die einmal täglich eine 250-Mikrogramm-Dosis erhielten, wiesen eine mediane PDE4-Inhibierungsaktivität von 0,6 (0,20; 1,24) auf. Eine Langzeitanwendung auf dem 250-Mikrogramm-Niveau induziert möglicherweise keine ausreichende PDE4-Inhibition, um eine klinische Wirkung zu erzielen. 250 Mikrogramm einmal täglich ist eine subtherapeutische Dosis und sollte ausschließlich als Anfangsdosis für die ersten 28 Tage angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Daxas eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Indikation chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Roflumilast unterliegt einer intensiven Metabolisierung im Menschen. Der dabei entstehende pharmakodynamisch aktive Hauptmetabolit ist Roflumilast-N-Oxid. Da sowohl Roflumilast als auch Roflumilast-N-Oxid die PDE4 *in vivo* inhibieren, basieren die pharmakokinetischen Aussagen auf der Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität, d. h. auf der Gesamtkonzentration von Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid.

## Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit nach einmaliger oraler Gabe von 500 Mikrogramm Roflumilast beträgt etwa 80 %. Im nüchternen Zustand wurden maximale Roflumilast-Plasmakonzentrationen in der Regel etwa 1 h nach Verabreichung gemessen (Spanne zwischen 0,5 und 2 h). Die maximale Konzentration des N-Oxid-Metaboliten wurde nach etwa 8 h erreicht (Spanne zwischen 4 und 13 h).

Nahrungsaufnahme führt zu keiner Beeinflussung der Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität, aber zu einer Verzögerung um 1 h bis zum Erreichen der maximalen Konzentration ( $t_{\max}$ ) von Roflumilast und zu einer Reduktion der  $C_{\max}$  um etwa 40 %. Die  $C_{\max}$  und  $t_{\max}$  von Roflumilast-N-Oxid bleiben dagegen von der Nahrungsaufnahme unbeeinflusst.

## Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid beträgt etwa 99 % bzw. 97 %. Das Verteilungsvolumen bei einmaliger Gabe von 500 µg Roflumilast beträgt ungefähr 2,9 l/kg. Aufgrund seiner physiko-chemischen Eigenschaften verteilt sich Roflumilast leicht in Organen und Geweben einschließlich dem Fettgewebe von Mäusen, Hamstern und Ratten. Einer frühen Distributionsphase mit ausgeprägter Verteilung ins Gewebe folgt sehr wahrscheinlich bedingt durch die Metabolisierung von Roflumilast zum Roflumilast-N-Oxid eine Eliminationsphase mit merklicher Umverteilung aus dem Fettgewebe. Diese Studien mit radioaktiv markiertem Roflumilast an Ratten zeigten auch nur einen geringen Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke. Es existieren keine Hinweise auf eine spezifische Akkumulation oder Retention von Roflumilast oder seinen Metaboliten in Organen oder im Fettgewebe.

## Biotransformation

Roflumilast wird intensiv durch Phase-I-(Cytochrom-P450-System)- und Phase-II-(Konjugation)-Reaktionen metabolisiert. Roflumilast-N-Oxid ist der wichtigste im menschlichen Plasma beobachtete Metabolit. Die Plasma-AUC des N-Oxid Metaboliten ist etwa 10-fach größer als die Plasma-AUC von Roflumilast. Daher wird der N-Oxid-Metabolit als die hauptbeitragende Substanz zur Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität *in vivo* angesehen.

*In vitro* Studien und klinische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen zeigen, dass Roflumilast hauptsächlich durch CYP1A2 und 3A4 zum N-Oxid metabolisiert wird. Basierend auf weiteren *in vitro* Untersuchungen an humanen Leberzellmikrosomen konnte gezeigt werden, dass durch therapeutische Plasmakonzentrationen von Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid weder CYP1A2 noch 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 bzw. 4A9/11 gehemmt werden. Daher besteht nur eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass es zu relevanten Interaktionen mit Substanzen kommt, die durch diese P450-Enzyme metabolisiert werden. Weiterhin wurden in *in vitro* Studien keine Induktion von CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 bzw. 3A4/5 und nur eine schwache Induktion von CYP2B6 durch Roflumilast beobachtet.

## Elimination

Die Plasma-Clearance nach einer intravenösen Kurzzeitinfusion von Roflumilast beträgt etwa 9,6 l/h. Nach oraler Gabe beträgt die mittlere effektive Plasmahalbwertszeit von Roflumilast etwa 17 h und die seines N-Oxid-Metaboliten etwa 30 h. *Steady-state*-Plasmakonzentrationen nach einmal täglicher Gabe wurden nach etwa 4 Tagen (Roflumilast) bzw. 6 Tagen (Roflumilast-N-Oxid) erreicht. Nach oraler oder intravenöser Gabe von radioaktiv markiertem Roflumilast wurde ein radioaktiver Anteil von etwa 20 % im Fäces und etwa 70 % im Urin als inaktive Metaboliten wiedergefunden.

## Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Roflumilast bzw. seinem N-Oxid-Metaboliten ist über einen Dosisbereich von 250 bis 1000 Mikrogramm dosisproportional.

## Besondere Patientengruppen

Bei älteren Menschen, Frauen und Personen mit nicht kaukasischer Abstammung ist die Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität erhöht, bei Rauchern hingegen ist sie etwas erniedrigt. Keine dieser Veränderungen wird als klinisch relevant eingestuft, so dass keine Dosisanpassung bei diesen Patientengruppen erforderlich ist. Bei einer Kombination dieser Merkmale, z. B. bei nichtrauchenden Frauen mit schwarzer Hautfarbe, kann es zu einer erhöhten Exposition und damit zu einer andauernden Unverträglichkeit kommen. In diesem Fall sollte die Behandlung mit Roflumilast überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

In der Studie RO-2455-404-RD lag im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung die Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität, *ex vivo* bestimmt mit ungebundenen Anteilen, 15 % höher bei Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren und 11 % höher bei Patienten mit einem Ausgangskörpergewicht von  $< 60$  kg (siehe Abschnitt 4.4).

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 10 – 30 ml/min) um etwa 9 % reduziert, so dass keine Dosisanpassung bei diesen Patienten erforderlich ist.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Die Pharmakokinetik bei einer täglichen Einmalgabe von 250 Mikrogramm Roflumilast wurde bei 16 Patienten mit leichter bis mittlerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (klassifiziert als Child-Pugh A oder B) untersucht. Bei diesen Patienten war die Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität um etwa 20 % (Child-Pugh A) bzw. 90 % (Child-Pugh B) erhöht. Basierend auf einer Simulation kann von einer Dosisproportionalität zwischen 250 Mikrogramm und 500 Mikrogramm Roflumilast bei Patienten mit leichter bis mittlerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ausgegangen werden. Vorsicht ist daher bei Child-Pugh-A-Patienten angezeigt (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (klassifiziert als Child-Pugh B oder C) sollte Roflumilast nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es liegen keine Hinweise auf ein immunotoxisches, hautirritierendes oder phototoxisches Potenzial vor.

Bei Ratten wurde eine leichte Reduktion der männlichen Fertilität in Zusammenhang mit einer Nebenhoden-Toxizität gebracht. Trotz höherer verabreichter Dosen konnte bei weiteren Nagetieren sowie Nicht-Nagerspezies, einschließlich Affen, keine Nebenhoden-Toxizität bzw. Veränderung der Spermien festgestellt werden.

In einer von zwei Studien zur embryonalen Entwicklung der Ratte wurde bei einer Dosis, die toxische Effekte beim Muttertier auslöste, eine höhere Inzidenz einer unvollständigen Ossifikation des Schädelknochens beobachtet. In einer von drei Studien zur Fertilität und embryofötalen Entwicklung der Ratte wurde die Frucht nach der Implantation nicht gehalten; dies trat allerdings nicht bei Kaninchen auf. Bei Mäusen wurde eine Verlängerung der Gestation beobachtet.

Die Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist unklar.

In den sicherheitspharmakologischen und toxikologischen Studien wurden die meisten relevanten Beobachtungen bei Dosierungen bzw. Expositionen gemacht, die über denen in der klinischen Therapie vorgesehenen liegen. Die Beobachtungen umfassen hauptsächlich Beschwerden gastrointestinaler Art (z. B. Erbrechen, erhöhte Magensäuresekretion, gastrale Erosionen, intestinale Entzündungen) oder kardiale Befunde (z. B. fokale Blutungen, Hämosiderinablagerungen, lympho-histiozytäre Infiltration des rechten Vorhofs bei Hunden bzw. erniedrigter Blutdruck und erhöhte Herzfrequenz bei Ratten, Meerschweinchen und Hunden).

Eine nager-spezifische Toxizität in der Nasenschleimhaut wurde bei Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe und Karzinogenitätsstudien beobachtet. Dieser Effekt beruht vermutlich auf der Bildung eines ADCP (4-Amino-3,5-dichloro-pyridin) N-Oxid-Zwischenproduktes, welches speziell in der Nasenschleimhaut der Nager gebildet wird und welches eine spezielle Bindungsaffinität bei diesen Spezies (z. B. Maus, Ratte, Hamster) aufweist.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kern

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Povidon (K90)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

#### Überzug

Hypromellose

Macrogol 4000

Titandioxid (E171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen mit 10, 14, 28, 30, 84, 90 oder 98 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Schweden

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/10/636/001      10 Filmtabletten

EU/1/10/636/002      30 Filmtabletten

EU/1/10/636/003	90 Filmtabletten
EU/1/10/636/004	14 Filmtabletten
EU/1/10/636/005	28 Filmtabletten
EU/1/10/636/006	84 Filmtabletten
EU/1/10/636/007	98 Filmtabletten

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. Juli 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Mai 2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND  
DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG  
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND  
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**



## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Takeda GmbH  
Betriebsstätte Oranienburg  
Lehnitzstraße 70-98  
D-16515 Oranienburg  
Deutschland

Corden Pharma GmbH  
Otto-Hahn-Str.  
68723 Plankstadt  
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt PSURs für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
<p>ANX 2.1 - Der Zulassungsinhaber verpflichtet sich, eine Langzeitstudie zur Arzneimittelsicherheit als vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen. Diese Studie sollte geeignet sein, um Gesamtsterblichkeit und die Häufigkeit von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- schweren kardiovaskulären Ereignissen,</li> <li>- Erstdiagnosen von Krebserkrankungen,</li> <li>- Krankenhauseinweisungen jeglicher Ursache,</li> <li>- Krankenhauseinweisungen aus respiratorischen Gründen,</li> <li>- vollendetem Suizid bzw. Krankenhauseinweisungen aufgrund versuchten Suizids,</li> <li>- Erstdiagnosen einer Depression,</li> <li>- Tuberkulose und viraler Hepatitis B bzw. C</li> </ul> <p>bei mit oder ohne Roflumilast behandelten COPD-Patienten zu vergleichen.</p>	<p>Abschlussbericht vom 31/12/2022.</p>

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Daxas 250 Mikrogramm Tabletten  
Roflumilast

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 250 Mikrogramm Roflumilast.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. **Packungsbeilage beachten.**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Tabletten – 28-Tage-Startpackung

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/636/008      28 Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

daxas 250 mcg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Daxas 250 Mikrogramm Tabletten  
Roflumilast

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AstraZeneca (AstraZeneca Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Daxas 500 Mikrogramm Filmtabletten  
Roflumilast

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 500 Mikrogramm Roflumilast.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

10 Filmtabletten  
14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
84 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/636/001	10 Filmtabletten
EU/1/10/636/002	30 Filmtabletten
EU/1/10/636/003	90 Filmtabletten
EU/1/10/636/004	14 Filmtabletten
EU/1/10/636/005	28 Filmtabletten
EU/1/10/636/006	84 Filmtabletten
EU/1/10/636/007	98 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

daxas 500 mcg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Daxas 500 Mikrogramm Tabletten  
Roflumilast

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AstraZeneca (AstraZeneca Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**KALENDERBLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Daxas 500 Mikrogramm Tabletten  
Roflumilast

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AstraZeneca (AstraZeneca Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Montag Dienstag Mittwoch Donnerstag Freitag Samstag Sonntag

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Daxas 250 Mikrogramm Tabletten Roflumilast

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Daxas und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Daxas beachten?
3. Wie ist Daxas einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Daxas aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Daxas und wofür wird es angewendet?**

Daxas enthält den anti-entzündlichen Wirkstoff Roflumilast, der zur Gruppe der sogenannten Phosphodiesterase-4-Hemmstoffe zählt. Roflumilast reduziert die Aktivität der Phosphodiesterase-4, eines Proteins, welches natürlicherweise in Körperzellen vorkommt. Eine Reduktion der Aktivität dieses Proteins führt zu einer verminderten Entzündung der Lungen. Auf diese Weise wird die Verengung der Atemwege, die bei der **chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)** auftritt, verringert. Somit erleichtert Daxas bestehende Atemprobleme.

Daxas wird zur fortdauernden Behandlung der schweren COPD bei Erwachsenen angewendet, welche in der Vergangenheit häufig sich verschlechternde COPD-Symptome (sogenannte Exazerbationen) hatten und unter chronischer Bronchitis leiden. COPD ist eine chronische Erkrankung der Lungen, welche sich in einer Verengung (Obstruktion) der Atemwege sowie einer Schwellung und Reizung der Wände der kleinen Atemwege äußert (Entzündung). Die sich daraus ergebenden Symptome sind Husten, Keuchen, Engegefühl in der Brust bzw. Schwierigkeiten beim Atmen. Daxas wird zusätzlich zu Bronchien-erweiternden Mitteln (Bronchodilatoren) angewendet.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Daxas beachten?**

**Daxas darf nicht eingenommen werden:**

- wenn Sie allergisch gegen Roflumilast oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie mittelschwere bis schwere Leberprobleme haben.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Daxas einnehmen.

### Plötzlich auftretende Atembeschwerden

Daxas ist nicht zur Behandlung von plötzlich auftretenden Atembeschwerden (akuter Bronchospasmus) vorgesehen. Zur Behandlung solch plötzlich auftretender Atemnotanfälle ist es unerlässlich, dass Ihr Arzt Ihnen ein weiteres Arzneimittel verschreibt, mit dem Sie jederzeit in der Lage sind, diese Anfälle zu behandeln. Daxas wird Ihnen in diesen Situationen nicht helfen.

### Körpergewicht

Sie sollten Ihr Körpergewicht regelmäßig überprüfen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie während der Einnahme von Daxas einen unbeabsichtigten Gewichtsverlust bemerken, der nicht auf eine Diät oder ein Trainings-Programm zurückzuführen ist.

### Andere Erkrankungen

Daxas sollte nicht eingenommen werden, wenn Sie eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen haben:

- schwere immunologische Erkrankungen wie HIV-Infektion, Multiple Sklerose (MS), Lupus erythematodes (LE) oder progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
- schwere akute Infektionskrankheiten wie akute Hepatitis
- Krebserkrankungen (ausgenommen Basalzellkarzinomen, eine langsam wachsende Art des Hautkrebses)
- schwere Beeinträchtigungen der Herzfunktion

Die nötige klinische Erfahrung mit Daxas fehlt für diese Erkrankungen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt, falls bei Ihnen eine der vorstehend genannten Erkrankungen festgestellt wurde.

Ebenfalls begrenzt sind die Erfahrungen bei Patienten, bei denen früher einmal Tuberkulose, virale Hepatitis, virale Herpes-Infektionen oder Herpes zoster festgestellt wurde. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie eine der genannten Erkrankungen haben.

### Symptome, die auftreten können

Während der ersten Wochen der Behandlung mit Daxas können Symptome wie Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Kopfschmerzen auftreten. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, wenn diese nicht innerhalb der ersten Wochen der Behandlung abklingen.

Daxas wird nicht empfohlen bei Patienten, die in der Vorgeschichte Depressionen in Verbindung mit Selbsttötungsgedanken oder –verhalten zeigten. Während der Einnahme von Daxas können weiterhin Schlafstörungen, Angstzustände, Nervosität oder depressive Verstimmungen auftreten. Weisen Sie Ihren Arzt vor der Einnahme von Daxas darauf hin, falls Sie an diesen Symptomen leiden oder Sie andere Arzneimittel nehmen, denn diese könnten die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der oben genannten Nebenwirkungen erhöhen. Weisen Sie oder der Pflegende Ihren Arzt ebenso umgehend darauf hin, wenn Sie möglicherweise Stimmungs- oder Verhaltensänderungen oder Selbsttötungsgedanken haben.

## **Kinder und Jugendliche**

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

## **Einnahme von Daxas zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, insbesondere

- Arzneimittel, die Theophyllin enthalten (zur Behandlung von Atemwegserkrankungen),
- Arzneimittel zur Behandlung von immunologischen Erkrankungen, z. B. Methotrexat, Azathioprin, Infliximab, Etanercept oder langfristig einzunehmende orale Kortikosteroide,
- Arzneimittel, die Fluvoxamin (Arzneimittel zur Behandlung von Angststörungen und Depressionen), Enoxacin (Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen) oder Cimetidin (Arzneimittel zur Behandlung von Magengeschwüren oder Sodbrennen) enthalten.

Die Wirkung von Daxas kann reduziert sein, wenn es zusammen mit Rifampicin (ein Antibiotikum) oder mit Phenobarbital, Carbamazepin oder Phenytoin (Arzneimitteln, die üblicherweise zur Behandlung der Epilepsie verschrieben werden) eingenommen wird. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Daxas kann zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der COPD angewendet werden, wie inhalativen oder oralen Kortikosteroiden oder Bronchodilatoren. Beenden Sie nicht die Anwendung dieser Arzneimittel oder reduzieren Sie nicht deren Dosis ohne Anordnung Ihres Arztes.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sie sollten während der Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht schwanger werden und daher eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, da Daxas das ungeborene Kind schädigen könnte.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Daxas hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Daxas enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie Daxas daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

## **3. Wie ist Daxas einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

- **Für die ersten 28 Tage** – die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal täglich eine 250-Mikrogramm-Tablette.
  - Die Anfangsdosis ist eine niedrige Dosis, die Ihrem Körper hilft, sich an das Arzneimittel zu gewöhnen, bevor Sie mit der Einnahme der vollen Dosis beginnen. Mit dieser niedrigen Dosis werden Sie nicht die volle Wirkung des Arzneimittels erreichen – daher ist es wichtig, dass Sie nach 28 Tagen mit der Einnahme der vollen Dosis beginnen, der so genannten „Erhaltungsdosis“.
- **Nach 28 Tagen** – die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt eine 500-Mikrogramm-Tablette einmal täglich.

Nehmen Sie die Tablette mit etwas Wasser ein. Die Einnahme ist unabhängig von den Mahlzeiten möglich. Nehmen Sie die Tablette jeden Tag zur gleichen Zeit ein.

Gegebenenfalls müssen Sie Daxas über mehrere Wochen einnehmen, bevor sich dessen positive Wirkung einstellt.

### **Wenn Sie eine größere Menge Daxas eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Tabletten als verordnet eingenommen haben, können folgende Symptome auftreten: Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Schwindel, Herzklopfen, Benommenheit, unangenehmes Schwitzen und niedriger Blutdruck. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker. Wenn möglich, nehmen Sie das Arzneimittel und diese Gebrauchsinformation mit.

### **Wenn Sie die Einnahme von Daxas vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme der Tablette zur gewohnten Zeit vergessen haben, nehmen Sie die Tablette am selben Tag ein, sobald Sie dies bemerken. Wenn Sie die Einnahme von Daxas vergessen haben, führen Sie die Behandlung mit der Einnahme der nächsten Tablette am folgenden Tag weiter. Nehmen

Sie die Tabletten dann zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Daxas beenden**

Zur Erhaltung Ihrer Lungenfunktion ist es wichtig, dass Sie die Behandlung mit Daxas so lange fortführen, wie es Ihr Arzt Ihnen verschrieben hat, auch wenn Sie keine Beschwerden mehr haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Während der ersten Wochen der Behandlung mit Daxas können Symptome wie Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Kopfschmerzen auftreten. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, wenn diese Nebenwirkungen nicht innerhalb der ersten Wochen der Behandlung abklingen.

Manche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein. In klinischen Studien und nach der Markteinführung wurde in seltenen Fällen über Selbsttötungsgedanken und -verhalten (einschließlich Selbsttötung) berichtet. Bitte informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie Selbsttötungsgedanken haben. Auch können Schlaflosigkeit (häufig), Ängstlichkeit (gelegentlich), Nervosität (selten), Panikattacke (selten) oder Depression (selten) auftreten.

Gelegentlich treten allergische Reaktionen auf. Allergische Reaktionen können die Haut betreffen und in seltenen Fällen zur Schwellung von Augenlidern, Gesicht, Lippen und Zunge, zu Atemproblemen und/oder einem Blutdruckabfall und beschleunigtem Herzschlag führen. Sollte eine allergische Reaktion auftreten, nehmen Sie keine weiteren Tabletten mehr ein und informieren Sie sofort Ihren Arzt oder wenden Sie sich an die Notaufnahme des nächsten Krankenhauses. Nehmen Sie all Ihre Arzneimittel und diese Gebrauchsinformation mit und geben Sie eine umfassende Information über Ihre aktuelle Arzneimittelanwendung.

Andere Nebenwirkungen schließen folgende ein:

##### **Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen
- Gewichtsverlust, verminderter Appetit
- Kopfschmerzen

##### **Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- Zittern, Schwindel, Benommenheit
- Gefühl von beschleunigtem oder unregelmäßigem Herzschlag (Palpitationen)
- Gastritis, Erbrechen
- Rückfluss von Magensäure in die Speiseröhre (saures Aufstoßen), Magenverstimmung
- Ausschlag
- Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfe
- Rückenschmerzen
- Schwächegefühl, Müdigkeit, Unwohlsein

##### **Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

- Vergrößerung der männlichen Brust
- verringerter Geschmackssinn
- Atemwegsinfektionen (ausgenommen Lungenentzündung)
- Blut im Stuhl, Verstopfung
- Erhöhung der Leber- oder Muskelenzyme (nachweisbar durch Bluttests)



- Quaddeln (Urtikaria)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Daxas aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verw. bis“ und auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Daxas enthält**

Der Wirkstoff ist Roflumilast.

Jede Tablette enthält 250 Mikrogramm Roflumilast.

Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 unter „Daxas enthält Lactose“), Maisstärke, Povidon (K90), Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

### **Wie Daxas aussieht und Inhalt der Packung**

Daxas 250 Mikrogramm Tabletten sind weiß bis cremefarben, geprägt mit „D“ auf der einen Seite und „250“ auf der anderen Seite.

Jede Packung enthält 28 Tabletten.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

### **Hersteller**

Takeda GmbH  
Betriebsstätte Oranienburg  
Lehnitzstraße 70–98  
16515 Oranienburg  
Deutschland

Corden Pharma GmbH  
Otto-Hahn-Str.  
68723 Plankstadt  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

**Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Simesa S.p.A.  
Tel: +39 02 00704500

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Daxas 500 Mikrogramm Filmtabletten Roflumilast

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Daxas und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Daxas beachten?
3. Wie ist Daxas einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Daxas aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Daxas und wofür wird es angewendet?**

Daxas enthält den anti-entzündlichen Wirkstoff Roflumilast, der zur Gruppe der sogenannten Phosphodiesterase-4-Hemmstoffe zählt. Roflumilast reduziert die Aktivität der Phosphodiesterase-4, eines Proteins, welches natürlicherweise in Körperzellen vorkommt. Eine Reduktion der Aktivität dieses Proteins führt zu einer verminderten Entzündung der Lungen. Auf diese Weise wird die Verengung der Atemwege, die bei der **chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)** auftritt, verringert. Somit erleichtert Daxas bestehende Atemprobleme.

Daxas wird zur fortdauernden Behandlung der schweren COPD bei Erwachsenen angewendet, welche in der Vergangenheit häufig sich verschlechternde COPD-Symptome (sogenannte Exazerbationen) hatten und unter chronischer Bronchitis leiden. COPD ist eine chronische Erkrankung der Lungen, welche sich in einer Verengung (Obstruktion) der Atemwege sowie einer Schwellung und Reizung der Wände der kleinen Atemwege äußert (Entzündung). Die sich daraus ergebenden Symptome sind Husten, Keuchen, Engegefühl in der Brust bzw. Schwierigkeiten beim Atmen. Daxas wird zusätzlich zu Bronchien-erweiternden Mitteln (Bronchodilatoren) angewendet.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Daxas beachten?**

**Daxas darf nicht eingenommen werden:**

- wenn Sie allergisch gegen Roflumilast oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie mittelschwere bis schwere Leberprobleme haben.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Daxas einnehmen.

### Plötzlich auftretende Atembeschwerden

Daxas ist nicht zur Behandlung von plötzlich auftretenden Atembeschwerden (akuter Bronchospasmus) vorgesehen. Zur Behandlung solch plötzlich auftretender Atemnotanfälle ist es unerlässlich, dass Ihr Arzt Ihnen ein weiteres Arzneimittel verschreibt, mit dem Sie jederzeit in der Lage sind, diese Anfälle zu behandeln. Daxas wird Ihnen in diesen Situationen nicht helfen.

### Körpergewicht

Sie sollten Ihr Körpergewicht regelmäßig überprüfen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie während der Einnahme von Daxas einen unbeabsichtigten Gewichtsverlust bemerken, der nicht auf eine Diät oder ein Trainings-Programm zurückzuführen ist.

### Andere Erkrankungen

Daxas sollte nicht eingenommen werden, wenn Sie eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen haben:

- schwere immunologische Erkrankungen wie HIV-Infektion, Multiple Sklerose (MS), Lupus erythematoses (LE) oder progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
- schwere akute Infektionskrankheiten wie akute Hepatitis
- Krebserkrankungen (ausgenommen Basalzellkarzinomen, eine langsam wachsende Art des Hautkrebses)
- schwere Beeinträchtigungen der Herzfunktion

Die nötige klinische Erfahrung mit Daxas fehlt für diese Erkrankungen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt, falls bei Ihnen eine der vorstehend genannten Erkrankungen festgestellt wurde.

Ebenfalls begrenzt sind die Erfahrungen bei Patienten, bei denen früher einmal Tuberkulose, virale Hepatitis, virale Herpes-Infektionen oder Herpes zoster festgestellt wurde. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie eine der genannten Erkrankungen haben.

### Symptome, die auftreten können

Während der ersten Wochen der Behandlung mit Daxas können Symptome wie Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Kopfschmerzen auftreten. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, wenn diese nicht innerhalb der ersten Wochen der Behandlung abklingen.

Daxas wird nicht empfohlen bei Patienten, die in der Vorgeschichte Depressionen in Verbindung mit Selbsttötungsgedanken oder –verhalten zeigten. Während der Einnahme von Daxas können weiterhin Schlafstörungen, Angstzustände, Nervosität oder depressive Verstimmungen auftreten. Weisen Sie Ihren Arzt vor der Einnahme von Daxas darauf hin, falls Sie an diesen Symptomen leiden oder Sie andere Arzneimittel nehmen, denn diese könnten die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der oben genannten Nebenwirkungen erhöhen. Weisen Sie oder der Pflegende Ihren Arzt ebenso umgehend darauf hin, wenn Sie möglicherweise Stimmungs- oder Verhaltensänderungen oder Selbsttötungsgedanken haben.

## **Kinder und Jugendliche**

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

## **Einnahme von Daxas zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, insbesondere

- Arzneimittel, die Theophyllin enthalten (zur Behandlung von Atemwegserkrankungen),
- Arzneimittel zur Behandlung von immunologischen Erkrankungen, z. B. Methotrexat, Azathioprin, Infliximab, Etanercept oder langfristig einzunehmende orale Kortikosteroide,
- Arzneimittel, die Fluvoxamin (Arzneimittel zur Behandlung von Angststörungen und Depressionen), Enoxacin (Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen) oder Cimetidin (Arzneimittel zur Behandlung von Magengeschwüren oder Sodbrennen) enthalten.

Die Wirkung von Daxas kann reduziert sein, wenn es zusammen mit Rifampicin (ein Antibiotikum) oder mit Phenobarbital, Carbamazepin oder Phenytoin (Arzneimitteln, die üblicherweise zur Behandlung der Epilepsie verschrieben werden) eingenommen wird. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Daxas kann zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der COPD angewendet werden, wie inhalativen oder oralen Kortikosteroiden oder Bronchodilatoren. Beenden Sie nicht die Anwendung dieser Arzneimittel oder reduzieren Sie nicht deren Dosis ohne Anordnung Ihres Arztes.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sie sollten während der Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht schwanger werden und daher eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, da Daxas das ungeborene Kind schädigen könnte.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Daxas hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Daxas enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie Daxas daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

## **3. Wie ist Daxas einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

- **Für die ersten 28 Tage** – die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal täglich eine 250-Mikrogramm-Tablette.
  - Die Anfangsdosis ist eine niedrige Dosis, die Ihrem Körper hilft, sich an das Arzneimittel zu gewöhnen, bevor Sie mit der Einnahme der vollen Dosis beginnen. Mit dieser niedrigen Dosis werden Sie nicht die volle Wirkung des Arzneimittels erreichen – daher ist es wichtig, dass Sie nach 28 Tagen mit der Einnahme der vollen Dosis beginnen, der so genannten „Erhaltungsdosis“.
- **Nach 28 Tagen** – die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt eine 500-Mikrogramm-Tablette einmal täglich.

Nehmen Sie die Tablette mit etwas Wasser ein. Die Einnahme ist unabhängig von den Mahlzeiten möglich. Nehmen Sie die Tablette jeden Tag zur gleichen Zeit ein.

Gegebenenfalls müssen Sie Daxas über mehrere Wochen einnehmen, bevor sich dessen positive Wirkung einstellt.

### **Wenn Sie eine größere Menge Daxas eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Tabletten als verordnet eingenommen haben, können folgende Symptome auftreten: Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Schwindel, Herzklopfen, Benommenheit, unangenehmes Schwitzen und niedriger Blutdruck. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker. Wenn möglich, nehmen Sie das Arzneimittel und diese Gebrauchsinformation mit.

### **Wenn Sie die Einnahme von Daxas vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme der Tablette zur gewohnten Zeit vergessen haben, nehmen Sie die Tablette am selben Tag ein, sobald Sie dies bemerken. Wenn Sie die Einnahme von Daxas vergessen haben, führen Sie die Behandlung mit der Einnahme der nächsten Tablette am folgenden Tag weiter. Nehmen

Sie die Tabletten dann zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Daxas beenden**

Zur Erhaltung Ihrer Lungenfunktion ist es wichtig, dass Sie die Behandlung mit Daxas so lange fortführen, wie es Ihr Arzt Ihnen verschrieben hat, auch wenn Sie keine Beschwerden mehr haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Während der ersten Wochen der Behandlung mit Daxas können Symptome wie Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Kopfschmerzen auftreten. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, wenn diese Nebenwirkungen nicht innerhalb der ersten Wochen der Behandlung abklingen.

Manche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein. In klinischen Studien und nach der Markteinführung wurde in seltenen Fällen über Selbsttötungsgedanken und -verhalten (einschließlich Selbsttötung) berichtet. Bitte informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie Selbsttötungsgedanken haben. Auch können Schlaflosigkeit (häufig), Ängstlichkeit (gelegentlich), Nervosität (selten), Panikattacke (selten) oder Depression (selten) auftreten.

Gelegentlich treten allergische Reaktionen auf. Allergische Reaktionen können die Haut betreffen und in seltenen Fällen zur Schwellung von Augenlidern, Gesicht, Lippen und Zunge, zu Atemproblemen und/oder einem Blutdruckabfall und beschleunigtem Herzschlag führen. Sollte eine allergische Reaktion auftreten, nehmen Sie keine weiteren Tabletten mehr ein und informieren Sie sofort Ihren Arzt oder wenden Sie sich an die Notaufnahme des nächsten Krankenhauses. Nehmen Sie all Ihre Arzneimittel und diese Gebrauchsinformation mit und geben Sie eine umfassende Information über Ihre aktuelle Arzneimittelanwendung.

Andere Nebenwirkungen schließen folgende ein:

##### **Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):**

- Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen
- Gewichtsverlust, verminderter Appetit
- Kopfschmerzen

##### **Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):**

- Zittern, Schwindel, Benommenheit
- Gefühl von beschleunigtem oder unregelmäßigem Herzschlag (Palpitationen)
- Gastritis, Erbrechen
- Rückfluss von Magensäure in die Speiseröhre (saurer Aufstoßen), Magenverstimmung
- Ausschlag
- Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfe
- Rückenschmerzen
- Schwächegefühl, Müdigkeit, Unwohlsein

##### **Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):**

- Vergrößerung der männlichen Brust
- verringerter Geschmackssinn
- Atemwegsinfektionen (ausgenommen Lungenentzündung)
- Blut im Stuhl, Verstopfung
- Erhöhung der Leber- oder Muskelenzyme (nachweisbar durch Bluttests)

- Quaddeln (Urtikaria)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Daxas aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verw. bis“ und auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Daxas enthält**

Der Wirkstoff ist Roflumilast.

Jede Filmtablette (Tablette) enthält 500 Mikrogramm Roflumilast.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Kern: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 unter „Daxas enthält Lactose“), Maisstärke, Povidon (K90), Magnesiumstearat (Ph.Eur.).
  - Überzug: Hypromellose, Macrogol (4000), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172).

### **Wie Daxas aussieht und Inhalt der Packung**

Daxas 500 Mikrogramm Filmtabletten sind gelbe, D-förmige Filmtabletten mit einem einseitig eingepprägten „D“.

Daxas ist in Packungen mit 10, 14, 28, 30, 84, 90 oder 98 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

### **Hersteller**

Takeda GmbH  
Betriebsstätte Oranienburg  
Lehnitzstraße 70–98  
16515 Oranienburg  
Deutschland



Corden Pharma GmbH  
Otto-Hahn-Str.  
68723 Plankstadt  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  
Tel: +353 1609 7100

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Italia**

Simesa S.p.A.  
Tel: +39 02 00704500

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.